

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Neurologie

Welche Rolle spielt das Kleinhirn in der Pathogenese von  
psychiatrischen Erkrankungsbildern? Vergleichende Untersuchung  
von Betroffenen mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom  
und fokalen Kleinhirnerkrankungen

I n a u g u r a l – D i s s e r t a t i o n  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Duisburg –Essen

Vorgelegt von  
Paul Hinrich Buderath  
aus Hattingen  
2009

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. M. Forsting

1. Gutachter: Frau Univ.-Prof. Dr. med. D. Timmann-Braun

2. Gutachter: Frau Priv. Doz. Dr. rer. nat. A. Hinney

Tag der mündlichen Prüfung: 19. August 2009

**Publikationen:**

1) *Buderath P.*, Gärtner K., Frings M., Christiansen H., Schoch B., Konczak J., Gizewski ER., Hebebrand J., Timmann D.: Postural and gait performance in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Gait & Posture* (2008) EPUB ahead of print.

**Abstracts:**

2) Gaertner K, *Buderath P*, Frings M, Christiansen H, Schoch B, Dimitrova A, Gizewski ER, Hebebrand J, Timmann D. (2006) Motor dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) [Authors]. Program No. 97.10/OO53. 2006 Neuroscience Meeting Planner. Atlanta, GA: Society for Neuroscience, 2006. Online.

3) Gärtner K, *Buderath P*, Frings M, Christiansen H, Schoch B, Gizewski ER, Hebebrand J, Timmann D. (2007) Motor dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Akt. Neurol.* 34: S220

**Förderung:**

IFORES-Promotionsstipendium für Paul Buderath (D/107-20180)

## Inhaltsverzeichnis

1 Einführung .....	6
1.1 Hintergründe .....	6
1.2 Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS).....	7
1.3 ADHS und Kleinhirn .....	9
1.4 Kleinhirn und Kognition .....	10
1.5 Kleinhirn und Motorik.....	11
1.6 Fragestellung .....	13
2 Material und Methoden .....	14
2.1 Probanden.....	14
2.2 Strukturelles MRT.....	15
2.3 Bewegungskoordinationstest .....	19
2.4 Dynamische Posturographie .....	20
2.5 Ganganalyse .....	22
2.6 Treten mit vorgegebener Frequenz.....	24
3 Ergebnisse.....	25
3.1 MRT-Volumetrie .....	25
3.2 Läsionsorte bei cerebellären Patienten .....	26
3.3 Bewegungskoordinationstest .....	27
3.4 Dynamische Posturographie .....	28
3.5 Ganganalyse .....	30
3.6 Treten mit vorgegebener Frequenz.....	34
4 Diskussion .....	36
5 Zusammenfassung .....	41
6 Literaturverzeichnis.....	42
7 Anhang .....	47
7.1 Tabellen .....	47
7.2 Danksagung .....	54
7.3 Lebenslauf.....	55



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Segmentierung von Hirnstamm und Kleinhirn.....	16
Abbildung 2: Segmentierung des TICV. ....	17
Abbildung 3: Gesamthirnvolumen (TCV).. ....	18
Abbildung 4: Visuelle Veranschaulichung der verschiedenen Bedingungen der dynamischen Posturographie. ....	21
Abbildung 5: Versuchsaufbau der Gangkontrolle.....	23
Abbildung 6: Kleinhirnvolumen und TCV bei Kontrollen und Probanden mit ADHS. .....	26
Abbildung 7: Läsionsorte bei cerebellären Patienten, überlagert dargestellt auf axialen MRT-Schichtbildern einer gesunden Kontrolle. ....	27
Abbildung 8: KTK Subtests und MQ. ....	28
Abbildung 9: Dynamische Posturographie (Schwankflächen).....	29
Abbildung 10: Mittelwerte und Standardabweichungen verschiedener Gangparameter für jede Gruppe in den vier Bedingungen der Ganganalyse.	32
Abbildung 11: Mittlere Schrittfrequenz und Standardabweichung in den drei Gruppen und den drei Bedingungen der Aufgabe „Treten mit vorgegebener Frequenz“. ....	34

# 1 Einführung

## 1.1 Hintergründe

Das Kleinhirn spielt eine entscheidende Rolle für die Koordination von Bewegungen. Es gibt darüber hinaus eine große Zahl von Hinweisen darauf, dass das Kleinhirn auch für das Erlernen motorischer Vorgänge von Bedeutung ist. Ein dritter Aufgabenbereich, der in zunehmendem Maße Erwähnung findet, ist die Beteiligung des Kleinhirns an kognitiven Funktionen (Timmann und Daum, 2007; Timmann et al., 2004).

Einer gestörten Kleinhirnfunktion wird zudem eine Bedeutung in der Pathogenese psychiatrischer Krankheitsbilder wie Dyslexie, Autismus, Schizophrenie und dem Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) zugeschrieben. Die Annahme eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen gestörter Kleinhirnfunktion und der Ausbildung psychiatrischer Erkrankungen stützt sich dabei in erster Linie auf Daten aus Bildgebungsstudien, die eine veränderte Morphologie des Kleinhirns bei Betroffenen zeigen.

Neben den offensichtlichen psychischen Auffälligkeiten sind bei vielen Erkrankten jedoch auch Defizite der motorischen Entwicklung und der Bewegungskoordination festzustellen. In der Literatur werden diese Beobachtungen häufig mit der Begriff der „clumsiness“, Ungeschicklichkeit, bezeichnet.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, Aufschluss darüber zu erlangen, in welchem Ausmaß motorische Auffälligkeiten bei Betroffenen mit ADHS auf Veränderungen der Kleinhirnfunktion zurückzuführen sind. Zu diesem Zweck wurden die motorischen Defizite von Betroffenen mit ADHS erfasst und mit den Befunden von Patienten mit fokalen Kleinhirnerkrankungen sowie gesunden Kontrollen verglichen. Mit dem Ziel, etwaige morphologische Veränderungen des Kleinhirns zu erfassen und mit den motorischen Befunden in Beziehung zu setzen, wurden von allen Probanden dreidimensionale (3D) magnetresonanztomographische (MRT) Aufnahmen des Gehirns angefertigt.

Es wurde eine kausale Beziehung zwischen den morphologischen Veränderungen des Kleinhirns und Störungen der Bewegungskoordination bei Betroffenen mit

ADHS angenommen und daher eine Abhängigkeit der motorischen Auffälligkeiten von morphologisch nachweisbaren Veränderungen des Kleinhirns erwartet. Es erschien zudem wahrscheinlich, bei Erkrankten ähnliche Auffälligkeiten, wenn auch in geringerer Ausprägung, zu beobachten, wie bei Patienten mit fokalen cerebellären Läsionen.

## **1.2 Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS)**

ADHS ist eine Entwicklungsstörung, die durch starke Unaufmerksamkeit, motorische Unruhe und gesteigerte Impulsivität gekennzeichnet ist. Es wird angenommen, dass die Erkrankung zwischen 3 und 6% aller Schulkinder betrifft, wobei Jungen etwa 2.5 mal häufiger betroffen sind als Mädchen (Barkley, 1997; Szatmari et al., 1989).

Kennzeichnende Symptome der ADHS sind tief greifende Störungen in Konzentration und Daueraufmerksamkeit sowie eine beeinträchtigte Impulskontrolle und emotionale Regulation. Die oftmals als charakteristisch für das Krankheitsbild angesehene motorische Unruhe oder Hyperaktivität ist ein fakultativer Bestandteil des Symptomenkomplexes, der in der Gestalt des „Struwwelpeters“ im gleichnamigen Kinderbuch des Frankfurter Psychiaters Hoffmann zu literarischer Berühmtheit gelangte.

In Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der genannten Symptome unterscheidet das DSM-IV (Fourth Edition of the Diagnostic and Statistical Manual; Internationales diagnostisches Manual psychischer Störungen) drei Subtypen der Erkrankung: Eine vorwiegend vom Aufmerksamkeitsdefizit geprägte Form, eine Variante, bei der die Problematik der Hyperaktivität und motorischen Unruhe im Vordergrund steht und den mit 80% der Fälle weitaus am häufigsten auftretenden Mischtyp (Buitelaar, 2002). Die aus der gestörten Daueraufmerksamkeit (Schwierigkeiten, sich auf die Hausaufgaben zu konzentrieren) und der motorischen Unruhe bzw. Impulsivität (Unfähigkeit ruhig sitzen zu bleiben, Beantworten von Fragen, ehe diese fertig gestellt sind) entstehenden Probleme führen im schulischen wie im familiären Umfeld häufig zu Konfliktsituationen und Schwierigkeiten. Lern- und Entwicklungsstörungen, in einigen Fällen auch delinquentes Verhalten können die Folge sein.

Wie eingangs erwähnt, lassen sich bei etwa der Hälfte der von ADHS betroffenen Kinder Rückstände der motorischen Entwicklung beobachten (Karatekin et al., 2003; Tervo et al., 2002). So werden beispielsweise Meilensteine der motorischen Entwicklung (Sitzen, Krabbeln, Laufen) später erreicht als normal. Aufgrund der gestörten Bewegungskoordination machen die Kinder einen ungeschickten („clumsy“) Eindruck. Die beschriebenen motorischen Auffälligkeiten werden im DSM-IV als eigenständiges Krankheitsbild, der so genannten entwicklungsbedingten Koordinationsstörung (Developmental Coordination Disorder, DCD) klassifiziert (Pitcher et al., 2003). Im Gegensatz zu dieser Einteilung, die ADHS und DCD als zwei Krankheitsbilder, die gehäuft gleichzeitig im Sinne einer Komorbidität auftreten, betrachtet, werden die beiden Störungen im skandinavischen Raum unter dem Begriff der DAMP (Deficits in Attention, Motor Control and Perception) zusammengefasst (Gillberg, 2003). Eine ähnliche, wenngleich deutlich unschärfere Bezeichnung stellt der Begriff der „minimalen cerebralen Dysfunktion“ (Minimal Brain oder Cerebral Dysfunction, MBD, MCD), mit dem von den 50er bis in die frühen 80er Jahre Symptome der ADHS sowie verschiedener Begleiterkrankungen zusammengefasst wurden.

Obwohl die Ursache der ADHS bis heute nicht abschließend geklärt ist, scheint eine starke genetische Komponente wahrscheinlich (Heiser et al., 2004; Smidt et al., 2003). Daten aus neuropharmakologischen, neuropsychologischen, genetischen sowie Positronen-Emissionstomographie (PET) und funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) Studien deuten auf eine entscheidende Rolle von Störungen fronto-striataler Regelkreise und einer beeinträchtigten inhibitorischen Kontrolle in der Pathogenese der Störung hin. Den Neurotransmittern Dopamin und Noradrenalin scheint dabei eine gewichtige Rolle zuzukommen. So sollen kognitive Beeinträchtigungen im Rahmen der ADHS mit einem Mangel an Dopamin im präfrontalen Kortex in Zusammenhang stehen. Hyperaktivität und Impulsivität hingegen wurden mit einem Überschuss an Dopamin im Striatum in Verbindung gebracht. Dieser Überschuss stellt möglicherweise eine Reaktion auf den Dopaminmangel in präfrontalen Arealen dar. Ausgehend von dieser Hypothese erklärt man sich die Wirkung der in der Therapie eingesetzten Stimulantien (z.B. Methylphenidat, Ritalin®, Concerta®): Durch eine Erhöhung der Dopamintransmission im präfrontalen Kortex sollen sowohl die kognitiven als auch, infolge des nun unterdrückten, kompensatorischen

Dopaminüberschusses im Striatum, die Symptome der Hyperaktivität gebessert werden.

Kernspintomographische Studien zeigen veränderte Volumina in Hirnregionen wie dem Corpus callosum, den Basalganglien und dem frontalen Kortex bei Patienten mit ADHS (Übersicht in Ellison-Wright et al., 2008; Giedd et al., 2001). Darüber hinaus werden Volumenreduktionen des Kleinhirnwurms bei ADHS beschrieben (Durstun, 2003; Seidman et al., 2005). In den meisten Studien beschränkt sich die beschriebene Volumenreduktion auf den inferior-posterioren Vermis (Berquin et al., 1998; Castellanos et al., 1996; Mostofsky et al., 1998). In einer Längsschnittstudie beschrieben Mackie et al. eine nichtprogressive Volumenreduktion des superioren vermis, sowie eine – besonders bei Patienten mit schlechtem klinischem Outcome – fortschreitende Volumenabnahme des gesamten Kleinhirns, hier besonders der inferior-posterioren Hemisphären (Mackie et al., 2007). In der bis heute umfassendsten Studie fanden Castellanos et al. signifikant reduzierte Volumina der gesamten grauen und weißen Substanz, Gesamthirn- und Kleinhirnvolumen sowie der grauen und weißen Substanz im Frontal-, Parietal-, Occipital- und Temporallappen (2002).

Ausgehend von diesen Beobachtungen wurde in der vorliegenden Arbeit der Frage nachgegangen, welche Rolle das Kleinhirn in der Pathogenese der ADHS spielt. Unsere Hypothese war, dass das Kleinhirn eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Störungen der Bewegungskoordination, die bei 50 % der Erkrankten erwartet werden, spielen könnte.

### **1.3 ADHS und Kleinhirn**

Wie beschrieben geben MR-tomographische Studien Hinweise darauf, dass Betroffene mit ADHS morphologische Veränderungen des Kleinhirns und insbesondere des Kleinhirnwurms zeigen. Es liegt nahe, auf dem Boden dieser Beobachtungen auch Funktionseinschränkungen des Kleinhirns zu vermuten. Diese könnten sich in unterschiedlicher Weise auf die Pathogenese der ADHS auswirken. Hierbei sind Auswirkungen auf kognitive Funktionen sowie auf die motorische Leistungsfähigkeit möglich.

## 1.4 Kleinhirn und Kognition

So zeigen Kinder mit ADHS neben Verhaltensauffälligkeiten auch kognitive Defizite (Übersicht in Sergeant et al., 2002). Diese kognitiven Defizite betreffen Exekutivfunktionen, d.h. höhere Funktionen, die abstraktes Denken, das Entwickeln von Strategien und planvolles Handeln ermöglichen. Sie hängen von der Funktion des präfrontalen Kortex ab. Defizite sind sowohl für Go-Nogo, Stop und Stroop Paradigmen gefunden worden als auch für Testungen von Arbeitsgedächtnis, Set Shifting, Planungsaufgaben und Wortflüssigkeit. Man geht davon aus, dass die kognitiven Defizite mit einer gestörten inhibitorischen Kontrolle in Zusammenhang stehen. Ob eine Dysfunktion des präfrontalen Cortex allein verantwortlich ist für das Ausmaß der Auffälligkeiten, ist noch nicht geklärt.

So ist auch eine Beteiligung des Kleinhirns, im Sinne einer gestörten modulatorischen Funktion, an der Entstehung der kognitiven Defizite denkbar. Eine mögliche Beteiligung des Kleinhirns an kognitiven Funktionen wird seit fast 20 Jahren lebhaft diskutiert. 1986 postulierten Leiner, Leiner und Dow, dass neocerebelläre Anteile des Ncl. dentatus an kognitiven Aufgaben des Frontallappens beteiligt seien. Schmahmann vertritt die Auffassung, dass die motorischen Aufgaben des Kleinhirns im Wesentlichen auf den Lobus anterior beschränkt sind (Übersicht in Schmahmann, 2000). Beide posteriore Hemisphären werden mit Exekutivfunktionen in Verbindung gebracht, zum Beispiel für das Arbeitsgedächtnis und Planungsaufgaben. Zudem wird, entsprechen den kontralateralen Verbindungen zu den Großhirnhemisphären, der rechten posterioren Kleinhirnhemisphäre eine Rolle bei Sprachfunktionen und der linken bei visuell-räumlichen Aufgaben zugesprochen. Für den Vermis wird eine Rolle für Affekt und Verhalten angenommen („limbisches Zerebellum“).

Die Kognitionshypothese wird durch anatomische Befunde beim Affen gestützt, die zeigen, dass das Kleinhirn reziproke Verbindungen zum dorsolateralen präfrontalen Kortex und zum posterioren parietalen Kortex hat (Middleton und Strick, 2001). Analog wird eine reziproke Verbindung zum Broca-Areal und zum limbischen System postuliert.

Entscheidende Unterstützung erhielt die Kognitionshypothese durch Experimente mit PET und fMRT. So gibt es kaum ein kognitives Paradigma, bei dem sich keine Aktivierung des Kleinhirns nachweisen lässt (Cabeza und Nyberg, 2000). Analog gibt es eine wachsende Zahl von Läsionsstudien, insbesondere bei Kindern und

Jugendlichen mit Kleinhirntumoren, die Veränderungen verschiedener kognitiver Funktionen sowie Verhaltensänderungen beschreiben (Aarsen et al., 2004; Riva und Giorgi, 2000; Scott et al., 2001; Steinlin et al., 2003).

Schließlich wird angeführt, dass eine Reihe von psychiatrischen Erkrankungen auch mit Veränderungen des Kleinhirns einhergehen. Dazu gehören neben ADHS auch Autismus, Schizophrenie und Dyslexie (Andreasen et al., 1999; Courchesne und Allen, 1997; Nicolson et al., 2001). Dabei werden sowohl kognitive, als auch Verhaltensänderungen in Zusammenhang mit einer gestörten Kleinhirnfunktion gebracht.

Die Kognitionshypothese des Kleinhirns ist jedoch nicht unwidersprochen (Frank et al., 2007; Timmann et al., 2004). Z.B. wird selten deutlich gemacht, dass die reziproken Verbindungen des Kleinhirns zu motorischen und okulomotorischen Arealen im Frontallappen (primär motorischer und prämotorischer Kortex, frontales Augenfeld) und visuellen Arealen im Parietallappen weitaus stärker sind als die zu präfrontalen Arealen (Glickstein, 1993). Das Kleinhirn ist nicht nur an der Durchführung, sondern auch an Planung und Lernen von Bewegungen beteiligt (Doyon et al., 2003). PET und fMRT Studien zeigen Aktivierungen des posterolateralen Kleinhirns nicht nur bei kognitiven Aufgaben, sondern auch bei der Vorbereitung von Bewegungen, bei komplexen, nicht automatisierten Bewegungen und beim Lernen von Bewegungen.

## **1.5 Kleinhirn und Motorik**

Einen weiteren Bereich, in welchem sich eine veränderte Kleinhirnfunktion bei ADHS bemerkbar machen könnte, ist die motorische Leistungsfähigkeit.

Um ein Bild von den motorischen Defiziten zu erhalten, die durch eine mögliche Funktionsstörung des Kleinhirns bei ADHS entstehen könnten, ist es hilfreich, die Symptome zu betrachten, die sich bei Patienten mit Kleinhirnerkrankungen finden. Die Symptome von Patienten mit Kleinhirnerkrankungen sind maßgeblich durch eine gestörte Bewegungskoordination gekennzeichnet. Die cerebelläre Ataxie kann sich dabei als Stand-, Gang- und Rumpfataxie, als Extremitätenataxie, Dysarthrie und in einer gestörten Okulomotorik manifestieren. Das klinische Bild hängt dabei vom Ort der Schädigung ab: So treten bei Läsionen des L. flocculonodularis und des kaudalen Vermis eine Rumpfataxie und komplexe Störungen der Okulomotorik auf, Läsionen des rostralen Vermis hingegen gehen

mit einer Stand- und Gangataxie einher. Läsionen der Kleinhirnhemisphären führen zu einer ipsilateralen Extremitätenataxie. Dysarthrie schließlich tritt bei Schädigungen oberer paravermaler Kleinhirnnareale auf.

Bisherige Untersuchungen, die sich mit den motorischen Begleiterscheinungen der ADHS beschäftigen, haben fast ausschließlich Bewegungen der oberen Extremität untersucht wie rhythmische Fingerbewegungen (Ben-Pazi et al., 2003; Pitcher et al., 2002; Rubia et al., 1999; Steger et al., 2001), Zeige- (Eliasson et al., 2004) oder Greifbewegungen (Jucaite et al., 2003; Pereira et al., 2000; Pereira et al., 2001). Es fanden sich eine vermehrte Variabilität der Bewegungen, Störungen der Kraftkontrolle und eine gestörte Zeitabstimmung zwischen einzelnen Bewegungsabläufen – Störungen, die auch für erwachsene Patienten mit Kleinhirnerkrankungen beschrieben sind (Übersicht in Nowak und Hermsdörfer, 2004). In keiner der genannten Untersuchungen jedoch wurden MR-tomographische Bilder des Gehirns angefertigt und die beobachteten motorischen Defizite mit möglichen morphologischen Veränderungen des Kleinhirns in Verbindung gebracht.

Die oben genannten MR-Studien zeigen, dass insbesondere der Kleinhirnwurm bei ADHS im Volumen vermindert ist. Dieser ist von entscheidender Bedeutung für die Kontrolle von Stand und Gang. Die Untersuchung motorischer Parameter konzentrierte sich daher in der vorliegenden Studie besonders auf die Stand- und Gangkontrolle. Die Standkontrolle wurde dabei posturographisch, die Gangkontrolle kinematographisch erfasst. Durch Vergleich mit einer Gruppe von Patienten mit Kleinhirnerkrankungen wurde überprüft, ob sich für die cerebelläre Stand- und Gangataxie typische Veränderungen finden, die im Folgenden kurz zusammengefasst sind:

Betroffene mit cerebellärer Standataxie zeigen im Stand stärkere spontane Körperschwankungen als Gesunde. Die Art der Gleichgewichtsstörung hängt dabei von der Lokalisation der Kleinhirnschädigung ab (Übersicht in Timmann, 2004). Während bei Läsionen der Kleinhirnhemisphären weitgehend unauffällige posturographische Befunde zu beobachten sind, zeigen Patienten mit Schädigungen des kaudalen Vermis (Vestibulocerebellum) ein ungerichtetes Schwanken mit einer Frequenz um 1Hz, das nicht visuell kompensiert wird, und stürzen häufig. Es wird angenommen, dass das Vestibulocerebellum bei der räumlichen Orientierung des Körpers gegen die Schwerkraft eine Rolle spielt. Der



Nodus verarbeitet Signale, die von den Otolithen geschickt werden. Bei Schädigungen des rostralen Vermis (Spinocerebellum) resultiert ein anteroposteriorer Tremor mit einer Frequenz um 3 Hz, der visuell stabilisiert wird. Die Auffälligkeiten bei der cerebellären Gangataxie sind Gegenstand zahlreicher Untersuchungen (Übersicht in Timmann und Richter 2004). Das Gehen ist verlangsamt, die Schrittfrequenz vermindert, die Stand- (z.T. auch Schwung-) phase verlängert, ebenso wie die Zeit, in der beide Füße den Boden berühren. Die Schrittlänge ist variabler und im Mittel kürzer als bei Gesunden. Die Füße stehen tendenziell weiter auseinander, auch wenn die größere Standbreite beim Gehen nicht so deutlich wird wie beim Stehen. Die Fußspitzen sind eher nach außen gestellt. Die einzelnen Gelenkbewegungen sind auffällig variabel, die Amplituden werden als normal oder erniedrigt beschrieben (Morton und Bastian, 2007).

## **1.6 Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Studie war es, mögliche motorische Defizite bei ADHS zu erfassen und mit möglichen 3D-MR-tomographisch nachweisbaren strukturellen Veränderungen des Kleinhirns in Beziehung zu setzen. Konkret ging es dabei um die Frage:

Ähneln die motorischen Defizite von Patienten mit ADHS denen von Patienten mit Kleinhirnläsionen und stehen sie in Zusammenhang mit strukturellen Veränderungen des Kleinhirns?

Verglichen wurden Kinder und Jugendliche mit ADHS, Kinder und Jugendliche mit fokalen Kleinhirnläsionen und gesunde Kontrollen. Mögliche motorische Störungen wurden klinisch, posturographisch (Standanalyse) und kinematographisch (Ganganalyse) erfasst. Veränderungen des Kleinhirns sowie des Gesamthirnvolumens wurden 3D-MR-volumetrisch erfasst. Es sollte herausgefunden werden, inwieweit mögliche motorische Defizite bei ADHS mit einer möglichen Kleinhirndysfunktion in Zusammenhang stehen.

Wir vermuteten, dass die Bedeutung einer gestörten Kleinhirnfunktion für die motorischen Auffälligkeiten bei Betroffenen mit ADHS möglicherweise unterschätzt wird.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Probanden

Über einen Zeitraum von einem Jahr wurden 10 Jungen mit ADHS (mittleres Alter 12.3 Jahre  $\pm$  1.3) untersucht. 7 Kinder mit chronischen cerebellären Läsionen nach Astrozytom-OP (mittleres Alter 12.3 Jahre  $\pm$  2.5) und 11 gesunde Kontrollen (mittleres Alter 12.1 Jahre  $\pm$  1.8) wurden vergleichend untersucht. Die Kinder mit zerebellären Erkrankungen wurden aus der hiesigen Klinik für Neurochirurgie (Direktor: Prof. Dr. D. Stolke) zugewiesen. Zwei der ursprünglich 13 untersuchten Kontrollen wurden wegen auffälliger Werte in den Conners-Fragebögen von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Alle Kinder der ADHS Gruppe, bis auf eines, wurden aus dem Patientenkollektiv der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie des Universitätsklinikums Essen (Direktor: Prof. Dr. J. Hebebrand) rekrutiert. Bei allen Patienten dieser Gruppe lagen die Kriterien für die Diagnose der ADHS entsprechend DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) vor. Sie alle litten am kombinierten Typ der Störung. Zur Zeit der Testung standen alle Kinder unter Behandlung mit Methylphenidat.

Keines der Kontrollkinder zeigte neurologische oder psychiatrische Auffälligkeiten in der klinisch neurologischen Untersuchung und Anamnese.

Alle Teilnehmer nahmen an einer standardisierten klinisch-neurologischen Untersuchung teil, die den International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) mit einschloss (Trouillas et al., 1997). Die Gesamtpunktzahl des ICARS reicht von 0 (keine Ataxie) bis 100 (schwerste Ataxie). Der mittlere ICARS Wert betrug  $1.5 \pm 3.0$  in der ADHS Gruppe und  $8.42 \pm 4.6$  in der Gruppe der cerebellären Patienten. Keines der Kontrollkinder zeigte einen ICARS Wert über 0.

Alle Teilnehmer der Studie absolvierten darüber hinaus einen Intelligenztest (HAWIK-III, Ergebnis als IQ = Intelligenzquotient). Der geschätzte mittlere IQ betrug  $101.8 \pm 16.2$  in der Gruppe der ADHS Patienten,  $94.6 \pm 9.1$  in der cerebellären Gruppe und  $110.3 \pm 9.2$  in der Kontrollgruppe.

Die Eltern und Lehrer aller Teilnehmer füllten Conners-Fragebögen für die Diagnose der ADHS aus. Conners-Bögen haben einen Mittelwert von 50 mit einer Standardabweichung von 10. Als normal gelten alle Werte im Bereich einer

Standardabweichung über dem Mittelwert. Alle Kinder der Kontrollgruppe zeigten normale Werte in den Conners-Bögen. Ein Kind aus der Gruppe der Patienten mit cerebellären Läsionen zeigte erhöhte Werte (Conners Parent DSM-IV Total Score: 69, Conners Teacher DSM-IV Total Score 73). Alle ADHS-Kinder hatten vor Beginn der Therapie mit Methylphenidat erhöhte Werte.

Das schriftliche Einverständnis aller Kinder und ihrer Erziehungsberechtigten nach vorheriger Aufklärung wurde eingeholt. Die Ethikkommission der Universität Duisburg-Essen bewertete die Studie positiv.

Basischarakteristika der Studienteilnehmer sind Tabelle 1 zu entnehmen.

## **2.2 Strukturelles MRT**

Von jedem Teilnehmer wurden dreidimensionale, hochauflösende T1-gewichtete MPRAGE Aufnahmen mit einem Siemens Sonata 1.5-Tesla MR-Tomographen (TR = 2400 ms, TE = 4.38 ms, FOV = 256 mm, 160 Schichten, Voxelgröße 1.0 x 1.0 x 1.0 mm<sup>3</sup>) aufgezeichnet.

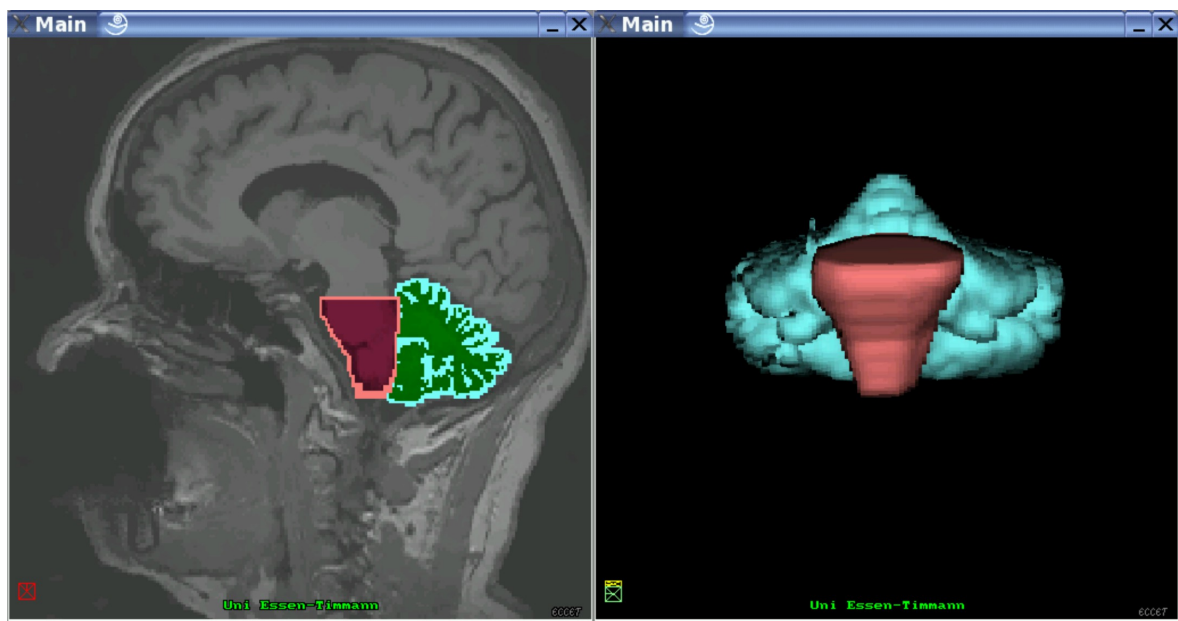
### **Volumetrische Messung bei Patienten mit ADHS und Kontrollen**

Die volumetrische Analyse erfolgte halbautomatisch mit Hilfe der ECCET Software, die für die Visualisierung und Segmentierung von MRT und CT Daten entwickelt wurde (<http://www.cs.uni-duesseldorf.de/~eccet/>).

Um das Kleinhirnvolumen, das gesamte intrakranielle Volumen (Total intracranial volume, TICV) und das Gesamthirnvolumen (Total cerebral volume, TCV) berechnen zu können, wurden die MPRAGE Daten zunächst mit einem Gauss'schen Störungsreduktionsfilter behandelt (Winkler et al., 1999). Als nächstes wurde der Hirnstamm halbautomatisch segmentiert und von den Kleinhirnstielen getrennt. Eine vollautomatische Segmentierung des Hirnstamms ist nur schwer möglich, da sich der Hirnstamm und die Kleinhirnstiele auf MRT Aufnahmen mit sehr ähnlichen Dichtewerten darstellen. Der Hirnstamm wurde daher manuell auf verschiedenen Schichten ober- und unterhalb der Kleinhirnstiele eingezeichnet, auf denen er klar vom angrenzenden Gewebe zu unterscheiden ist. Diese manuell eingezeichneten Schichten, zwischen denen ein Abstand von etwa 20 mm bestand, wurden dann automatisch mit Hilfe eines Kommandos der ECCET Software verbunden, welches den Namen „hull“ trägt.

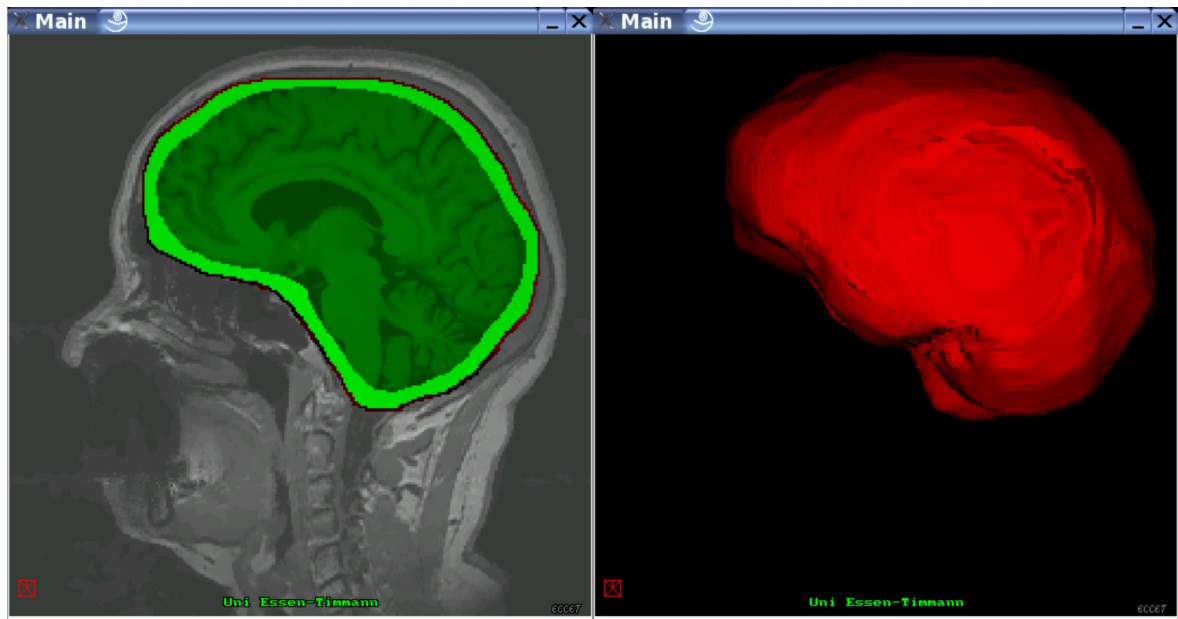
Dieses Kommando bietet durch Interpolation eine reproduzierbare und untersucherunabhängige Methode, den Hirnstamm von den Kleinhirnstielen zu trennen. Als nächstes wurde das Kleinhirn halbautomatisch mit einem 3D Füllalgorithmus, der zwischen Hirngewebe und angrenzendem Liquorraum differenzieren kann, markiert und segmentiert.

Abb. 1 zeigt die Segmentierung von Hirnstamm und Kleinhirn auf einer Schicht (Abb. 1A) und in der dreidimensionalen Rekonstruktion (Abb. 1B).



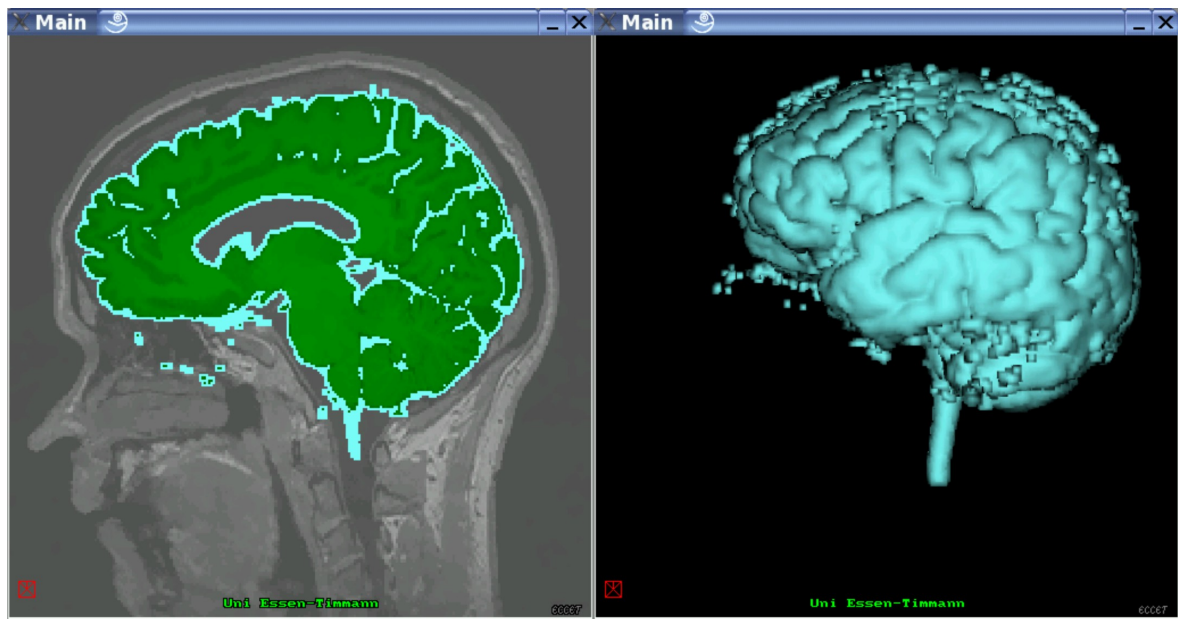
**Abbildung 1:** Segmentierung von Hirnstamm und Kleinhirn. A: Segmentierung auf einer sagittalen Schicht. B: Dreidimensionale Rekonstruktion.

Das TICV schloss Hirn- und Liquorvolumen ein und wurde kaudal durch das Foramen magnum begrenzt. Das TICV wurde auf jeder zehnten der 160 Schichten von Hand eingezeichnet, die eingezeichneten Schichten dann mit dem „hull“ Kommando verbunden, um ein einziges, dreidimensionales Kompartiment zu erhalten. Abb. 2 zeigt ein Beispiel für die Segmentierung des TICV.



**Abbildung 2:** Segmentierung des TICV. A: Markierung in einer sagittalen Schicht. B: dreidimensionale Rekonstruktion

Um das Gesamthirnvolumen zu bestimmen, wurde zunächst die gesamte graue und weiße Substanz von Groß- und Kleinhirn automatisch markiert und im Folgenden mit dem selben 3D Füllalgorithmus segmentiert, der auch für die Bestimmung des Kleinhirnvolumens eingesetzt wurde. Das so erhaltene Volumen wurde in der dreidimensionalen Ansicht kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert. Abb. 3 zeigt die Markierung und dreidimensionale Rekonstruktion des Gesamthirnvolumens.



**Abbildung 3:** Gesamthirnvolumen (TCV). A: Markierung in der zweidimensionalen Ansicht. B: Dreidimensionale Rekonstruktion.

Das Kleinhirnvolumen wurde vom Gesamthirnvolumen abgezogen, um das Großhirnvolumen allein zu bestimmen.

Die volumetrische Auswertung jedes Probanden wurde von 2 Untersuchern unabhängig voneinander ausgeführt und die Ergebnisse aufgrund der guten Übereinstimmung der Werte (intraclass correlation coefficients, ICCs > 0.8) gemittelt.

Um das Volumen in  $\text{cm}^3$  zu erhalten, wurde das in Voxeln gemessene Volumen anschließend mit dem Volumen eines Voxels ( $1 \text{ mm}^3$ ) multipliziert und durch 1000 geteilt. Um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen zu schaffen, wurden für Kleinhirnvolumen und das Gesamthirnvolumen zusätzlich auf das TICV (Wert/TICV) und die Körpergröße (Wert/Körpergröße) normalisierte Werte errechnet.

### Strukturelles MRT bei Kleinhirnpatienten

Die chirurgischen Läsionen wurden auf axialen, sagittalen und koronaren Schichten der nicht normalisierten MRT Datensätze manuell eingezeichnet und mit Hilfe von MRIcro Software (<http://www.mricro.com>) als „Region of Interest“

(ROI) gespeichert. Das individuelle Volumen der Läsion sowie der gesamte 3D Datensatz wurden simultan mit Hilfe von SPM2 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) räumlich normalisiert. Als stereotaktischer Raum wurde der Montreal Neurological Institute (MNI) [152-Space] genommen. Das MPAGE Volumen wurde auf  $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$  Voxelgröße umgewandelt.

Da der Prozess der räumlichen Normalisierung häufig mit Fehlern in der individuellen Anatomie, gerade im Bereich der Fossa posterior, führt (Crivello et al., 2002; Salmond et al., 2002), wurde der Läsionsort zusätzlich mit den nicht normalisierten Daten verglichen, wobei man sich an charakteristischen anatomischen Punkten orientierte. Besonders eine mögliche Affektion der Kleinhirnkerne wurde durch visuelle Inspektion nicht normalisierter Datensätze kontrolliert. Die normalisierten ROIs wurden manuell angepasst, wenn die Normalisation zu Fehlern geführt hatte, die eine fehlerhafte Lokalisation der Läsion zur Folge gehabt hätten.

Basierend auf den räumlichen MNI Koordinaten der cerebellären Läsionen wurden die korrespondierenden Kleinhirnlobuli mit Hilfe von 3D MRT Atlanten des Kleinhirns (Schmahmann et al., 2000) und der Kleinhirnkerne (Dimitrova et al., 2002) bestimmt. Läsionen von Vermis, paravermalen Arealen und der lateralen Hemisphären wurden getrennt betrachtet (Schoch et al., 2004).

Wir benutzten MRICro Software um die Volumina der korrigierten, normalisierten Läsionen zu berechnen. Für die Überlagerung der individuellen, stereotaktisch normalisierten Läsionen, wurden Läsionen der rechten Seite nach links gespiegelt. Die Lokalisation der Orte der größten Überlappung in den Patientengruppen wurde mit Hilfe der MNI Koordinaten bestimmt. Schließlich wurden die MPAGE und T2-gewichteten Bilder visuell kontrolliert, um mögliche extracerebelläre Pathologien auszuschließen.

## **2.3 Bewegungskoordinationstest**

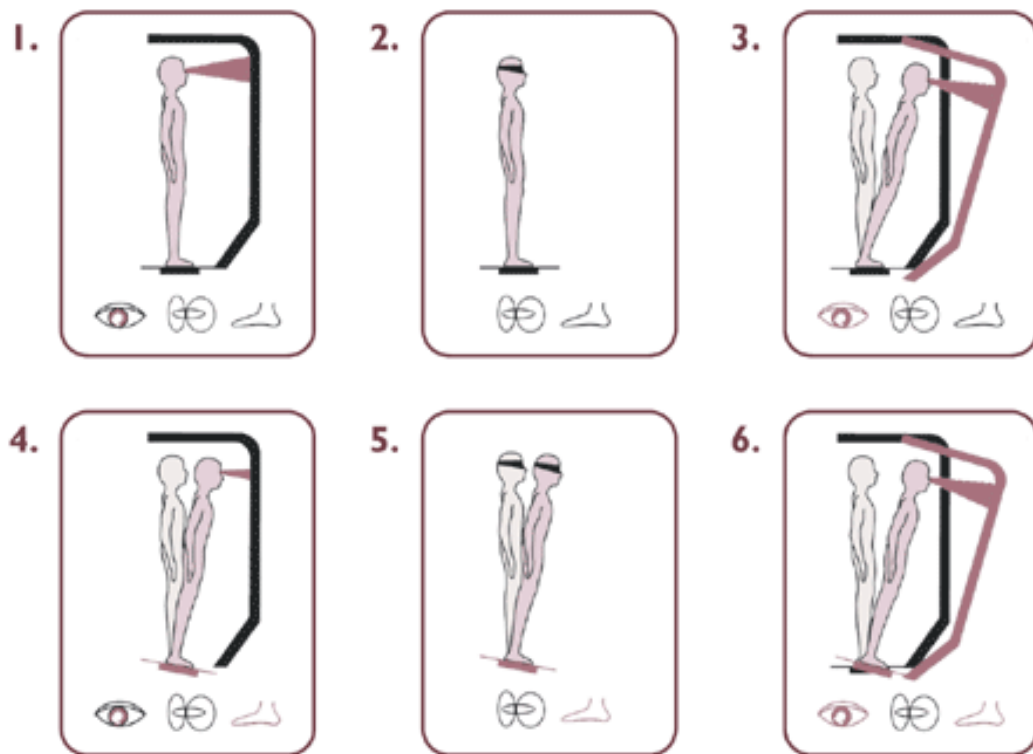
Die Fähigkeit zur Bewegungskoordination wurde mit Hilfe des Körperkoordinationstest für Kinder (KTK) untersucht, eines deutschen Tests, der in den frühen 1970er Jahren entwickelt wurde. Der KTK ist validiert für gesunde Kinder sowie Kinder mit Hirnschädigungen oder Verhaltensproblemen im Alter von 5 – 14 Jahren (Schilling und Kiphard, 1974). Er besteht aus vier Aufgaben: 1) Rückwärtslaufen auf Balken abnehmender Breite; 2) einbeiniges Springen über

Schaumstoffplatten steigender Höhe (25 – 60cm); 3) beidbeiniges, seitliches Hin- und Herspringen und 4) durch den Raum gehen, indem von einer Platte auf eine zweite gestiegen, die erste Platte versetzt und dann der nächste Schritt gemacht wird usw.. Das Ergebnis des KTK wird in Form des gesamtmotorischen Quotienten (MQ) beschrieben, der einen Mittelwert von 100 und eine Standardabweichung von 15 hat, so dass alle Werte zwischen 86 und 115 als normal gelten. Die Normalwerte zur Bewertung des KTK berücksichtigen Alter und Geschlecht, so dass der MQ von diesen Faktoren unabhängig zu betrachten ist.

## 2.4 Dynamische Posturographie

Die Standkontrolle wurde mit Hilfe dynamischer Posturographie untersucht. Die Probanden stehen dabei auf einer Messplattform (NeuroCom Inc., Portland, OR), welche über Bodenreaktionskräfte Körperschwankungen der Probanden misst. Die Bewegung der Plattform sowie einer an ihr angebrachten künstlichen Umgebung kann online an die vorwärts-rückwärts Schwankungen des Probanden gekoppelt werden. Durchgänge, in denen eine solche Kopplung verwendet wurde, werden im Folgenden mit dem Terminus „Sway-referenced“ bezeichnet. Gemessen wurden die gesamte Schwankfläche, der gesamte Schwankweg, der vorwärts-rückwärts Schwankweg sowie der seitliche Schwankweg des Probanden (Konczak et al., 2005). Um statische und dynamische Balance unter verschiedenen sensorischen Bedingungen zu untersuchen, wurden 6 verschiedene Bedingungen benutzt (sogenannter Sensory Organization Test siehe **Abb. 4**). Für die Funktionsprüfung des vestibulären bzw. des vestibulozerebellären Systems sind hierbei besonders die Bedingungen fünf und sechs von Bedeutung. In beiden Bedingungen ist die propriozeptive Information aus der unteren Extremität durch die Kopplung der Untergrundbewegung an die Körperschwankung nicht nutzbar. Die visuelle Kontrolle ist in Bedingung fünf ausgeschaltet, in Bedingung sechs durch die Kopplung an die Körperbewegung ebenfalls nicht nutzbar. In beiden Bedingungen ist daher das Vestibularorgan von vorrangiger Bedeutung für die Standkontrolle, bei Patienten mit Störungen des Vestibularorgans oder des vestibulozerebellären Systems dürften hier die stärksten Auffälligkeiten erwartet werden. Eine detaillierte Übersicht über die Bedingungen gibt Tabelle 2.





Sensory Organization Test

**Abbildung 4:** Visuelle Veranschaulichung der verschiedenen Bedingungen der dynamischen Posturographie. Die kleinen Symbole unter der Abbildung beschreiben die jeweilige Bedingung: Ein schwarzes Auge zeigt erhaltene visuelle Kontrolle an, ein rotes Auge einen bewegten Hintergrund („sway referenced“). Der dick gezeichnete Fuß beschreibt Bedingungen mit fixiertem Untergrund, der dünner gezeichnete solche mit beweglichem Untergrund. Das Symbol in der Mitte zeigt die Beteiligung des Vestibularorgans bei der jeweiligen Aufgabe an.

Für jede Bedingung wurden 3 Durchgänge aufgezeichnet, so dass der gesamte Test aus 18 Durchgängen bestand. In jedem Durchgang wurden die Bodenreaktionskräfte für 20 Sekunden mit einer Abtastrate von 100 Hz aufgezeichnet. Die Probanden bekamen die Anweisung, ruhig zu stehen und das Gleichgewicht zu halten. Ein Heruntertreten von der Plattform wurde als „Sturz“ gewertet. Die Probanden waren durch einen Sicherheitsgurt vor Verletzungen geschützt.

## **2.5 Ganganalyse**

Kinematische Daten wurden mit einem ultraschallbasierten, dreidimensionalen Bewegungsanalysesystem aufgezeichnet (Zebris CMS-HS, Deutschland), das auf Laufzeitunterschieden emittierter und wieder empfangener Ultraschallimpulse beruht. An den Beinen der Testpersonen wurden 12 Ultraschall-empfangende Marker befestigt (drei Marker an jedem Knie und drei an jedem Fuß). Zusätzlich wurden mit einem elektronischen Zeigestift relevante anatomische Punkte für die Auswertung markiert: Trochanter majus, Knie Außenseite, Knie Innenseite, Außenknöchel, Innenknöchel, Ferse und Fußspitze jeder Seite. Zwei Ultraschall-Sender, einer auf jeder Seite des Probanden, sendeten Ultraschallimpulse aus. Aus den Rohdaten wurde die Position jedes Markers im Raum zu jedem Zeitpunkt berechnet und das Gangbild des Probanden als dreidimensionales Modell dargestellt. Abbildung 5 zeigt ein Foto des Versuchsaufbaus.



**Abbildung 5:** Versuchsaufbau der Gangkontrolle.

1) Ultraschallsender; 2) Reflektierender Marker; 3) Sicherheitsgurt

Analysiert wurden die kinematographischen Daten mit Hilfe einer Ganganalysesoftware (WinGait, Zebris, Deutschland). Die Daten wurden von Hand kontrolliert und Bewegungsartefakte von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Eine halbautomatische Auswerteroutine wurde benutzt, um die Mittelwerte der folgenden Gangparameter zu berechnen: Schrittlänge, Doppelschrittlänge (Länge zweier aufeinander folgender Schritte, also einmal linkes, einmal rechtes Bein), Laufgeschwindigkeit, Schrittfrequenz, Prozentsatz der Stand- und Schwungphase am Gangzyklus für jedes Bein sowie die Doppelunterstützungszeit (Zeit, in der beide Beine den Boden berühren). Die Schrittlänge und Doppelschrittlänge wurde zur besseren Vergleichbarkeit für die

Körpergröße der jeweiligen Testperson korrigiert (Schritt- bzw. Doppelschrittlänge / Größe [cm]).

Die Probanden liefen auf einem Laufband unter vier verschiedenen Bedingungen, die in randomisierter Reihenfolge absolviert wurden. Die Bedingungen waren: Normaler Gang bei 2 km/h Laufbandgeschwindigkeit (Bed. 1), normaler Gang mit geschlossenen Augen bei 1 km/h (Bed. 2), Seiltänzer gang bei 2 km/h (Bed. 3) und Seiltänzer gang mit geschlossenen Augen bei 1 km/h (Bed. 4). Von jeder Bedingung wurden drei 20sekündige Intervalle aufgenommen. Die Versuchspersonen absolvierten vor jeder Bedingung einen Übungsdurchgang. Um Verletzungen bei eventuellen Stürzen zu vermeiden, trugen die Probanden einen Sicherheitsgurt, der an einer Deckenhalterung befestigt war.

## **2.6 Treten mit vorgegebener Frequenz**

Die Aufgabe bestand darin, auf der Stelle zum Takt eines Metronoms zu treten. Die Metronomfrequenzen waren 1, 2 und 3 Hz und wurden in randomisierter Reihenfolge präsentiert. Mit jeder Frequenz wurden 3 Durchgänge aufgezeichnet, wovon jeder 15 Sekunden dauerte. Die Schrittfrequenz wurde mit der oben beschriebenen Ganganalysesoftware erfasst. Die Mittelwerte der Schrittfrequenz in jedem Durchgang wurden für die weitere Analyse berechnet.

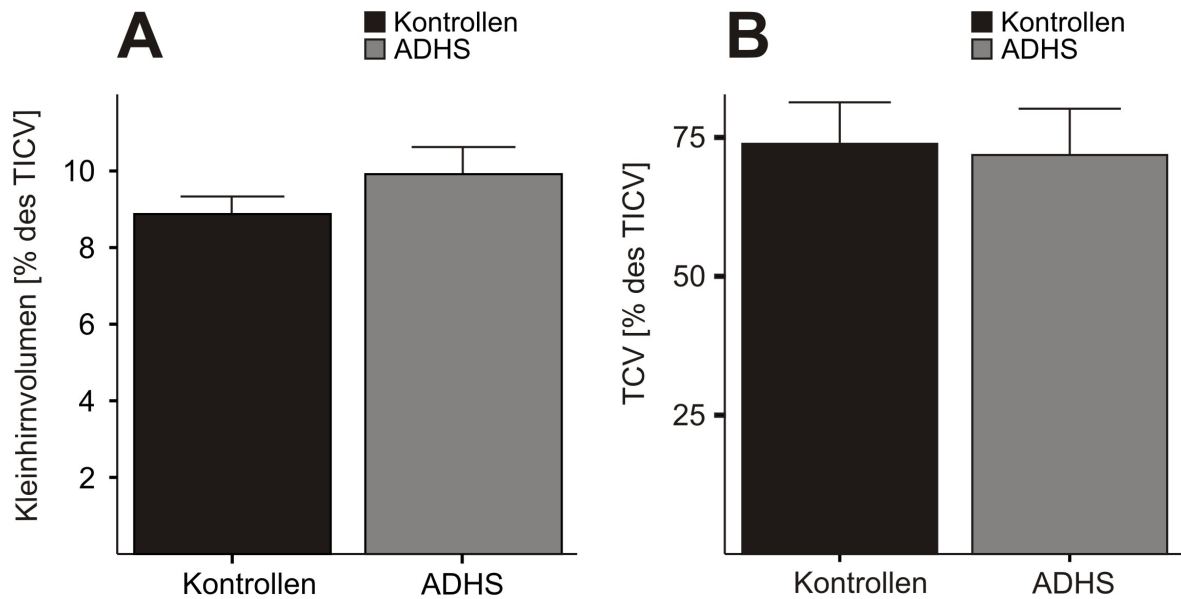
Da während des Tretens zu einem Takt bei jedem Metronomschlag nur ein halber Schritt gemacht wurde (also entweder das Hochheben des Fußes oder das Absetzen), sind die errechneten Schrittfrequenzen nur halb so hoch, wie die am Metronom eingestellte Zielfrequenz (also 0.5, 1 und 1.5 Hz).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 MRT-Volumetrie

Das absolute Kleinhirn- und Großhirnvolumen unterschied sich nicht zwischen Patienten mit ADHS und Kontrollen (Kleinhirn: ADHS: Mittelwert 151.1 cm<sup>3</sup> SD 10.3, Kontrollen: 148.2 cm<sup>3</sup> SD 10.8; Großhirn: ADHS: 1180.5 cm<sup>3</sup> SD 68.5, Kontrollen: 1236.4 cm<sup>3</sup> SD 83.3; p-Werte > 0.13, Oneway ANOVA). Patienten mit ADHS zeigten ein signifikant erhöhtes Kleinhirnvolumen korrigiert auf das Schädelinnenvolumen (TICV) im Vergleich zu Kontrollen (ADHS: Mittelwert 9.9 % SD 0.7; Kontrollen: Mittelwert 8.89 % SD 0.4; p<0.001).

Die Kleinhirnvolumina korrigiert für die Körpergröße unterschieden sich hingegen nicht zwischen den Gruppen (ADHS: Mittelwert 0.99 cm<sup>2</sup> SD 0.6; Kontrollen: Mittelwert 0.92 cm<sup>2</sup> SD 0.11; p = 0.12). Auch beim Vergleich des korrigierten Großhirnvolumens zwischen den Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede (korrigiert für TICV: ADHS: Mittelwert 77.3 % SD 2.6; Kontrollen: 74.2 % SD 4.3; p = 0.079; korrigiert für Körpergröße: ADHS: 7.73 cm<sup>2</sup> SD 0.71; Kontrollen: 7.69 cm<sup>2</sup> SD 0.83; p = 0.90). Abbildung 6 zeigt das Kleinhirnvolumen in % des TICV im Vergleich zwischen Kontrollen und Teilnehmern mit ADHS.



**Abbildung 6:** Kleinhirnvolumen und TCV bei Kontrollen und Probanden mit ADHS. A: Kleinhirnvolumen in Prozent des Schädelinnenvolumens (TICV = Total intracranial volume) bei Patienten mit ADHS und Kontrollen. B: Gesamthirnvolumen (TCV = Total cerebral volume) in Prozent des Schädelinnenvolumens im Gruppenvergleich.

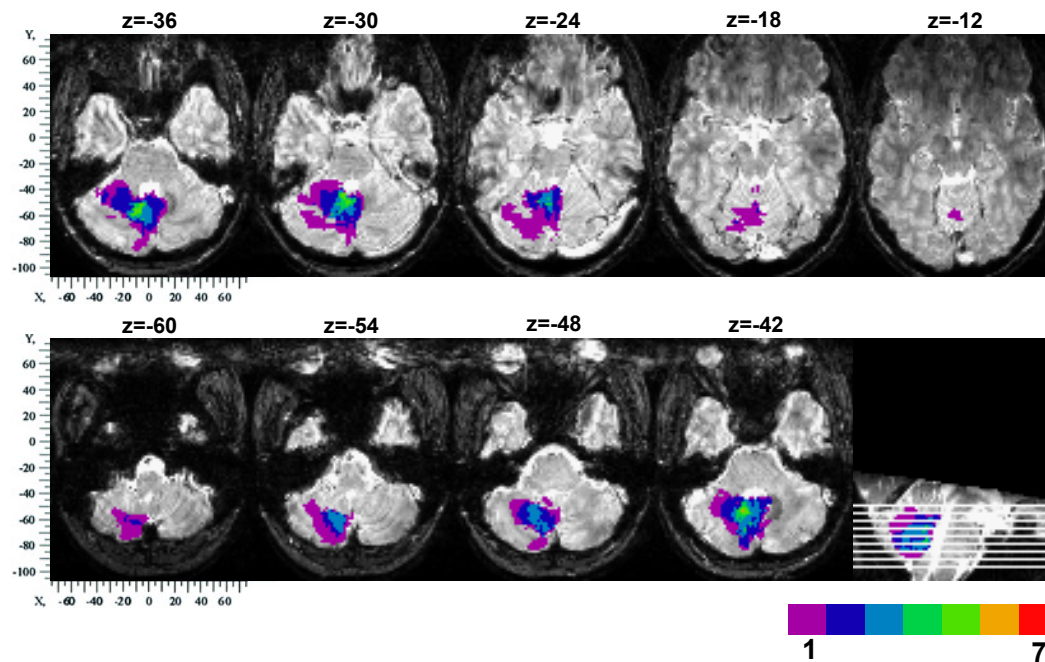
Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der MRT-Volumetrie im Überblick.

### 3.2 Läsionsorte bei cerebellären Patienten

Bei allen sieben Patienten mit Kleinhirnläsionen war der Kleinhirnwurm betroffen. Die Ncll. fastigii waren bei fünf der sieben Patienten betroffen.

Abbildung 7 zeigt die Läsionsorte der sieben Kleinhirnpatienten überlagert auf axiale MRT-Aufnahmen. Die Farbe zeigt jeweils die Anzahl der Patienten mit einer Läsion am betreffenden Ort an (siehe Legende).

Die Läsionsorte der Patienten mit Kleinhirnläsionen sind darüber hinaus in Tabelle 4 zusammengefasst.



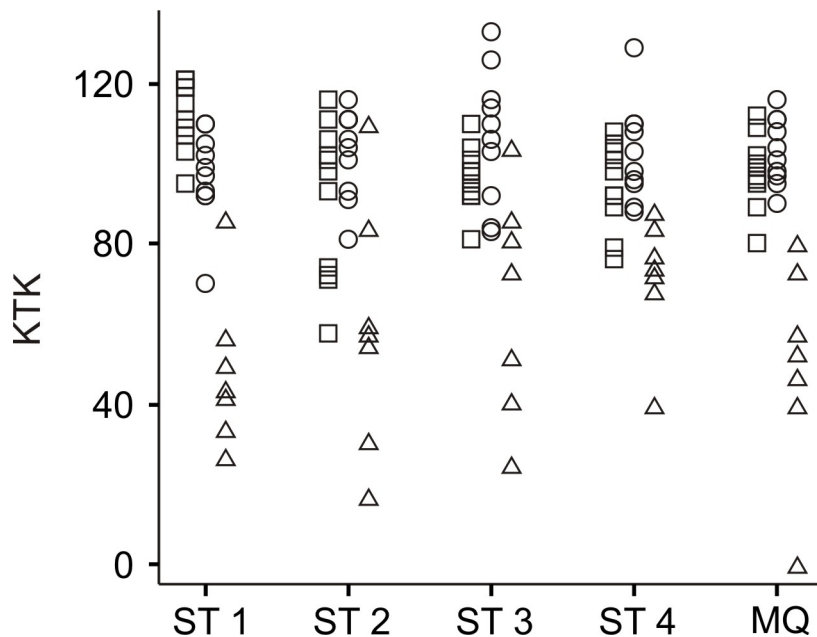
**Abbildung 7:** Läsionsorte bei cerebellären Patienten, überlagert dargestellt auf axialen MRT-Schichtbildern einer gesunden Kontrolle. Für die Überlagerung der stereotaktisch normalisierten Läsionen wurden rechtsseitige Läsionen auf die linke Seite gespiegelt. Z = mm unter der AC-PC Linie (Verbindungsline vordere/hintere Kommissur).

### 3.3 Bewegungskoordinationstest

Der mittlere Motorische Quotient (MQ) betrug  $103.1 \pm 7.9$  in der Gruppe der Kinder mit ADHS,  $50.1 \pm 24.2$  in der Gruppe der Kinder mit Kleinhirnläsionen und  $98 \pm 8.3$  in der Kontrollgruppe. Die statistische Auswertung mit Oneway-ANOVA zeigte, dass der MQ bei den Kindern mit Kleinhirnerkrankungen signifikant niedriger war, als bei Kontrollen ( $p = 0.001$ ) und Kindern mit ADHS ( $p = 0.001$ ). Kontrollen und Kinder mit ADHS unterschieden sich nicht signifikant in ihren MQ Werten ( $p = 0.187$ ).

Ähnliche Befunde ergaben sich bei der Betrachtung der vier Subtests des KTK: Auch hier zeigten Patienten mit cerebellären Läsionen signifikant schlechtere Leistungen als gesunde Kontrollen (alle  $p$ -Werte  $< 0.017$ ). Obwohl die Leistung

der ADHS Patienten in allen vier Subtests innerhalb des Normbereichs lag, zeigten sie in der Aufgabe „Rückwärtsgehen“ eine signifikant niedrigere Punktzahl als die Kontrollen ( $p = 0.002$ ). Abbildung 8 zeigt den MQ sowie die Ergebnisse der einzelnen Subtests im Gruppenvergleich.



**Abbildung 8:** KTK Subtests und MQ.

Resultate der einzelnen Kontrollen (Quadrate), ADHS Patienten (Kreise) und Kleinhirnpatienten (Dreiecke) im Bewegungskoordinationstest (KTK = Körperkoordinationstest für Kinder). Ergebnisse von Subtests (ST) und gesamtmotorischem Quotienten (MQ). Subtests: ST1: Rückwärtsbalancieren; ST 2: Einbeiniges Hüpfen; ST 3: Seitwärtshüpfen; ST 4: Raum durchqueren mit Schaumstoffplatten.

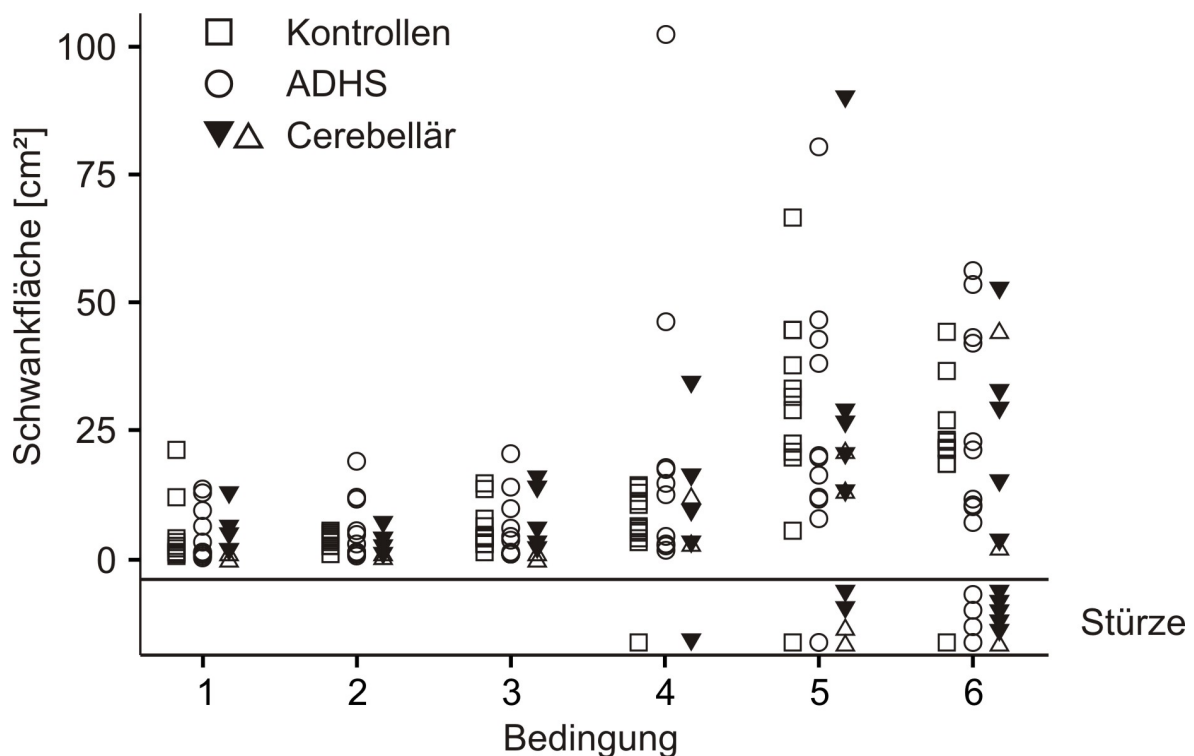
### 3.4 Dynamische Posturographie

Abbildung 9 zeigt die Schwankungsflächen sowie die Anzahl der Stürze der einzelnen Kontrollen, ADHS Patienten und cerebellären Patienten in den sechs Bedingungen. Da in früheren Studien unserer Arbeitsgruppe nachgewiesen wurde, dass die Standmotorik bei Patienten mit chronischen fokalen, chirurgischen Kleinhirnläsionen besonders dann gestört ist, wenn eine Affektion der Ncll. fastigii



vorliegt, sind cerebelläre Patienten mit ( $n = 5$ ) und ohne ( $n = 2$ ) Läsion der Ncll. fastigii getrennt voneinander dargestellt (Konczak et al., 2005).

Die mittlere Schwankungsfläche unterschied sich in den ersten drei Bedingungen zwischen den Gruppen nicht. In der vierten und fünften Bedingung zeigten Patienten mit Läsionen der Ncll. fastigii eine im Vergleich zu gesunden Kontrollen vergrößerte Schwankungsfläche. Patienten mit ADHS zeigten in der vierten Bedingung eine im Vergleich zu Kontrollen vergrößerte Schwankungsfläche. Die Abbildung zeigt außerdem, dass Kleinhirnpatienten in den Bedingungen fünf und sechs eine im Vergleich zu Kontrollen erhöhte Anzahl von Stürzen zeigten. In der Gruppe der Patienten mit ADHS war die Anzahl der Stürze nur in der sechsten Bedingung im Vergleich zu Kontrollen erhöht.



**Abbildung 9:** Dynamische Posturographie (Schwankflächen).

Mittlere Schwankflächen der einzelnen Kontrollen (Quadrate), ADHS Patienten (Kreise) und Kleinhirnpatienten (Dreiecke) in den sechs posturographischen Bedingungen. Ausgefüllte Dreiecke stellen Kleinhirnpatienten mit Läsion der Ncll. fastigii dar, ungefüllte Dreiecke ohne. Die Anzahl der Stürze wird durch die Anzahl der Symbole unter der waagerechten Linie angezeigt.

Ein Heruntertreten von der Plattform wurde als Sturz bezeichnet. Im Falle von drei Stürzen in einer Bedingung wurde für den statistischen Vergleich zwischen den Gruppen der wie folgt berechnete Wert eingesetzt: Die Summe aus Mittelwert plus zwei Standardabweichungen der Ergebnisse aller Kleinhirnpatienten mit Läsion des Ncl. fastigii in der jeweiligen Bedingung (siehe auch Schoch et al., 2006).

Die mittlere Schwankfläche wurde mit einer ANOVA mit Messwiederholungen zwischen den Gruppen verglichen. Obwohl die Mittelwerte in der cerebellären Gruppe höher waren, besonders in den beiden schwierigsten Bedingungen, wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden (alle p-Werte > 0.6). Ähnliche Ergebnisse wurden beim Vergleich der übrigen Schwankparameter beobachtet. Die Ergebnisse ändern sich nicht, wenn nur die Kleinhirnpatienten mit Läsionen der Ncl. fastigii in die Analyse mit einbezogen werden.

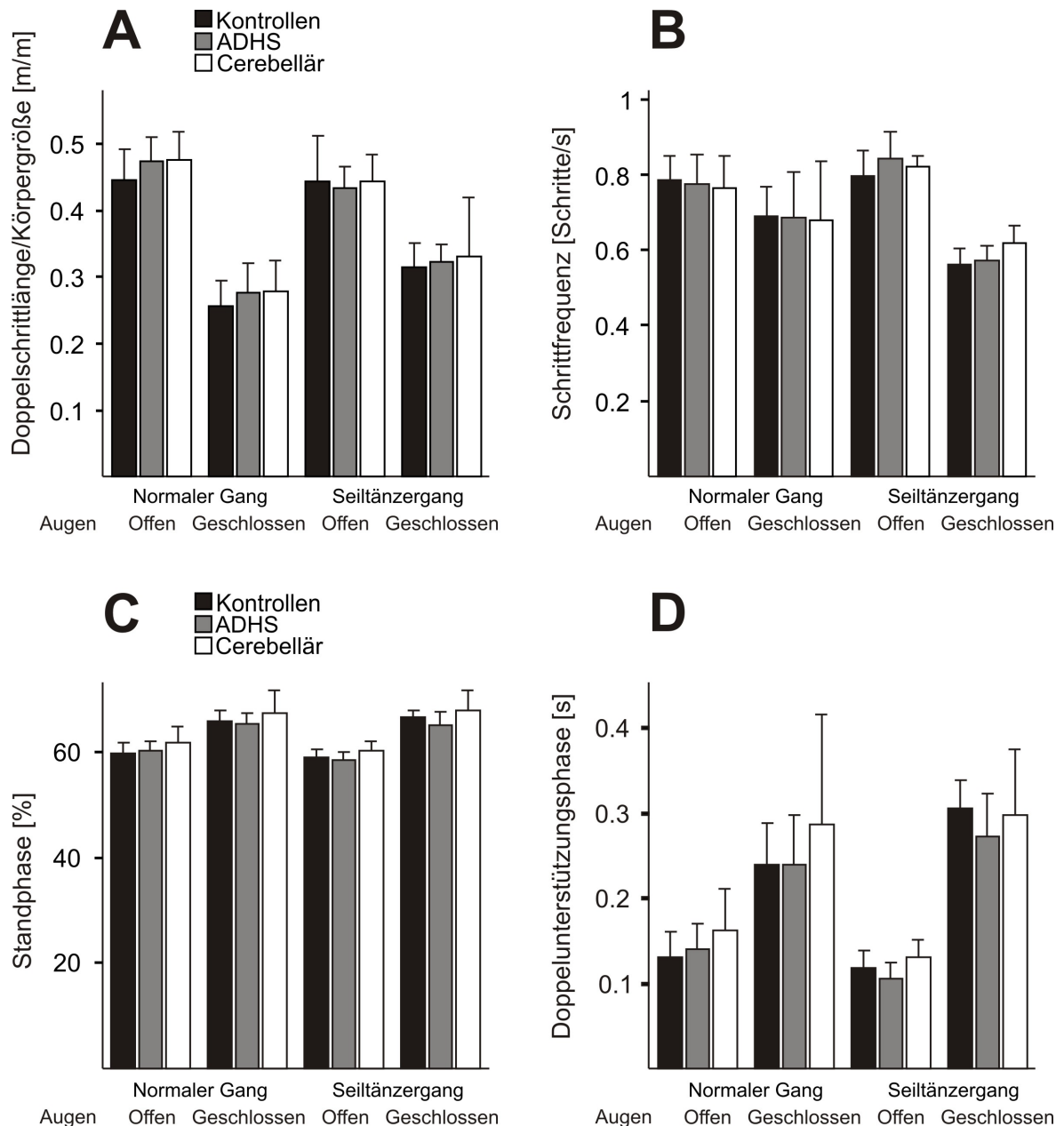
Als nächstes wurde die mittlere Schwankfläche der Kontrollgruppe benutzt, um den „normalen“ Bereich für die Bedingungen 4, 5 und 6 zu definieren. „Pathologische“ oder „auffällige Balanceleistung“ wurde dabei als Schwankfläche außerhalb der Streubreite der Kontrollgruppe definiert (Für Bedingung 4: 14.56 cm<sup>2</sup>; für Bedingung 5: 66.7 cm<sup>2</sup>; für Bedingung 6: 47.04 cm<sup>2</sup>). Ebenfalls als auffällig wurde die Balanceleistung eines Probanden beim Auftreten eines „Sturzes“ gewertet.

In Bedingung 4 waren nach diesen Kriterien 9% der Kontrollkinder (1/11), 60% (6/10) der Patienten mit ADHS und 43% (3/7) der Kleinhirnpatienten auffällig. In Bedingung 5 waren fünf 9% der Kinder aus der Kontrollgruppe (1/11), 20% der ADHS Patienten (2/10) und 29% der Kleinhirnpatienten (2/7) auffällig. In Bedingung 6 zeigten 9% der Kontrollkinder (1/11), 50% der ADHS Patienten (5/10) und 57% der Patienten mit cerebellären Läsionen (4/7) auffällige Befunde.

### **3.5 Ganganalyse**

In den vier Gangaufgaben zeigten sich nur geringe Unterschiede zwischen den Gruppen. Wie erwartet waren die Doppelschrittlänge und die Schrittfrequenz wegen der geringeren Laufbandgeschwindigkeit (1 km/h vs. 2 km/h; Abb. 7A,B) geringer in den Bedingungen mit geschlossenen Augen als in denen mit geöffneten Augen. Im Seiltänzerengang mit geschlossenen Augen zeigten Kinder mit Kleinhirnläsionen, nicht jedoch solche mit ADHS, eine im Vergleich zu Kontrollen

erhöhte Schrittfrequenz (Abb. 10B). Der Anteil der Standphase und der Doppelunterstützungszeit war größer in den Bedingungen mit geschlossenen Augen (Abb. 10C,D). Kleinhirnpatienten, nicht jedoch Patienten mit ADHS zeigten einen erhöhten Anteil der Standphase (und reduzierte Schwungphase), sowie eine verlängerte Doppelunterstützungszeit im Vergleich zu Kontrollen sowohl im normalen als auch im Seiltänzerengang (Abb. 10C,D).



**Abbildung 10:** Mittelwerte und Standardabweichungen verschiedener Gangparameter für jede Gruppe in den vier Bedingungen der Ganganalyse. A: Schrittlänge korrigiert für Körpergröße; B: Schrittfrequenz (Schritte pro Sekunde); C: Prozentualer Anteil der Standphase am Gangzyklus; D: Doppelunterstützungszeit.

Die Gangparameter Doppelschrittlänge (geteilt durch Körpergröße), Schrittfrequenz, Prozentsatz der Standphase (gemittelt zwischen rechtem und linkem Bein) und Doppelunterstützungszeit (rechts und links gemittelt) wurden mit Hilfe einer ANOVA mit dem jeweiligen Parameter als abhängige Variable,

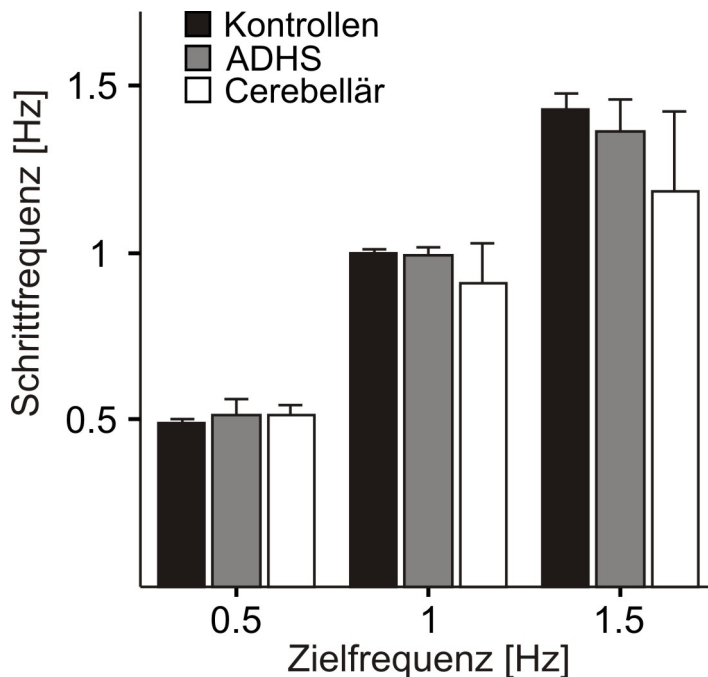
Bedingung (Seiltänzerengang/normaler Gang) und Visuelle Kontrolle (Augen offen/Augen geschlossen) als Innersubjektfaktoren und Gruppe (Kontrollen/ADHS/Cerebellär) als Zwischensubjektfaktor miteinander verglichen. Die mittlere Schrittfrequenz und die mittlere Doppelschrittlänge waren in den Bedingungen mit geschlossenen Augen bei allen drei Gruppen signifikant vermindert (p-Werte für den Effekt von VISUELLE KONTROLLE  $< 0.001$ ), ein Effekt, der die verminderte Kaufbandgeschwindigkeit in den Bedingungen mit geschlossenen Augen widerspiegelt. Eine beinahe signifikante BEDINGUNG \* GRUPPE Interaktion wurde für die Doppelunterstützungsphase gefunden ( $p = 0.067$ ). Alle anderen Effekte für GRUPPE, GRUPPE \* VISUELLE KONTROLLE, GRUPPE \* BEDINGUNG oder GRUPPE x VISUELLE KONTROLLE \* BEDINGUNG erreichten keine Signifikanz (alle p-Werte  $> 0.1$ ).

Bei Berücksichtigung ausschließlich der cerebellären Patienten mit Läsionen der Ncll. fastigii zeigte die ANOVA eine signifikante BEDINGUNG \* GRUPPEN Interaktion für Doppelschrittlänge ( $p = 0.038$ ) und Doppelunterstützungsphase ( $p = 0.022$ ). Eine posthoc-Analyse, welche die selben Parameter zwischen den einzelnen Gruppen verglich, zeigte eine signifikante BEDINGUNG \* GRUPPEN Interaktion für Doppelschrittlänge ( $p = 0.04$ ) und Doppelunterstützungsphase ( $p = 0.02$ ) zwischen cerebellären Patienten mit Läsion der Ncll. Fastigii und Kontrollen. Beim Vergleich von Patienten mit ADHS und Kontrollen fanden sich ebenfalls signifikante BEDINGUNG \* GRUPPEN Interaktionen für Doppelschrittlänge ( $p = 0.023$ ) und Doppelunterstützungsphase ( $p = 0.026$ ), wobei jedoch bei Patienten mit ADHS die Doppelschrittlänge eher länger und die Doppelunterstützungszeit eher kürzer als bei Kontrollen waren (siehe Abb.7), so dass diese Ergebnisse im Sinne einer im Vergleich zu Kontrollen eher besseren Gangkontrollleistung zu interpretieren sind. Eine signifikante BEDINGUNG \* VISUELLE KONTROLLE Interaktion ( $p = 0.039$ ) für die Doppelschrittlänge wurde beim Vergleich von cerebellären Patienten und Patienten mit ADHS gefunden. Die Standphase war bei cerebellären, jedoch nicht bei Patienten mit ADHS im Vergleich zu Kontrollen in allen Bedingungen erhöht, auch wenn dieser Effekt keine statistische Signifikanz erreichte (Gruppeneffekt  $p = 0.08$ ; BEDINGUNG \* GRUPPE  $p = 0.25$ ). Alle anderen Effekte erreichten keine Signifikanz (alle p-Werte  $> 0.08$ ).

Eine detaillierte Übersicht der Ergebnisse des normalen Gangs ist in Tabelle 5, der Ergebnisse aus dem Seiltänzerengang in Tabelle 6 zu sehen.

### 3.6 Treten mit vorgegebener Frequenz

Abbildung 11 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Schrittfrequenzen in den 3 Bedingungen für alle drei Gruppen.



**Abbildung 11:** Mittlere Schrittfrequenz und Standardabweichung in den drei Gruppen und den drei Bedingungen der Aufgabe „Treten mit vorgegebener Frequenz“. Die jeweilige Zielfrequenz entspricht der Hälfte der vorgegebenen Metronomfrequenz (Erläuterung: siehe Methoden).

Die Zielfrequenz war 0.5 Hz im ersten, 1 Hz im zweiten und 1.5 Hz im dritten Block. Kinder mit cerebellären Läsionen zeigten niedrigere Schrittfrequenzen und eine höhere Variabilität ( $0.91 \text{ Hz} \pm 1.24$ ) im Vergleich zu ADHS Patienten ( $0.99 \text{ Hz} \pm 0.02$ ) und Kontrollen ( $0.99 \text{ Hz} \pm 0.01$ ) in der 1 Hz Bedingung. In der 1.5 Hz Bedingung war die mittlere Schrittfrequenz sowohl bei cerebellären Patienten ( $1.18 \text{ Hz} \pm 0.24$ ) als auch bei Patienten mit ADHS ( $1.36 \text{ Hz} \pm 0.1$ ) im Vergleich zu Kontrollen ( $1.43 \text{ Hz} \pm 0.49$ ) erniedrigt.

Eine genaue Aufstellung der erreichten Frequenzen gibt Tabelle 7.

Es wurde eine ANOVA mit dem erreichten Prozentsatz der Zielfrequenz (erreichte Frequenz/Zielfrequenz \* 100) als abhängige Variable, ZIELFREQUENZ als Innersubjektfaktor und GRUPPE als Zwischensubjektfaktor gerechnet.

Die ANOVA zeigte einen signifikanten Effekt der ZIELFREQUENZ ( $p < 0.001$ ), einen signifikanten Effekt der GRUPPE ( $p = 0.031$ ) und einen signifikanten ZIELFREQUENZ \* GRUPPEN Effekt ( $p = 0.002$ ). Die posthoc-Analyse, bei der mittels ANOVA der erreichte Prozentsatz der Zielfrequenz einzeln zwischen den Gruppen verglichen wurde, zeigte eine signifikant schlechtere Leistung bei cerebellären Patienten im Vergleich mit Kontrollen (GRUPPEN EFFEKT  $p = 0.029$ ; Effekt für GRUPPE \* ZIELFREQUENZ  $p < 0.001$ , ZIELFREQUENZ EFFEKT  $p < 0.001$ ). Patienten mit ADHS zeigten Defizite bei höheren Frequenzen, was sich in einer signifikanten GRUPPE \* ZIELFREQUENZ Interaktion widerspiegelt ( $p = 0.042$ ; GRUPPENEFFEKT  $p = 0.949$ ).

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden verschiedene Aspekte der Gleichgewichtskontrolle, des Ganges und der Körperkoordination bei Kindern mit ADHS und Kindern mit chronischen Kleinhirnläsionen nach Astrozytom OP im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe untersucht.

Wie erwartet zeigten Patienten mit cerebellären Läsionen signifikante Defizite im Vergleich zu Kontrollen in allen Aufgaben, besonders im Bewegungskoordinationstest und beim Treten mit vorgegebener Frequenz. Im Gegensatz zu Befunden in der Literatur waren die motorischen Auffälligkeiten bei Patienten mit ADHS eher gering. Patienten mit ADHS zeigten Auffälligkeiten im Subtest „Rückwärts balancieren“ des Bewegungskoordinationstest (KTK) und bei der dynamischen Posturographie. Leichte Auffälligkeiten zeigten ADHS Patienten beim Treten mit vorgegebener Frequenz. In der Ganganalyse konnten keine sicheren Auffälligkeiten gefunden werden.

Vorausgehende Studien, überwiegend von Bewegungen der oberen Extremität, haben, im Vergleich zur vorliegenden Studie, deutlichere Defizite bei Betroffenen mit ADHS gezeigt. Hierzu zählen repetitive Bewegungen (Carte et al., 1996), feinmotorische Störungen (Pitcher et al., 2003) und beeinträchtigte Koordination von Greifbewegungen (Jucaite et al., 2003). Weitere Auffälligkeiten betrafen die Bewegungskontrolle, besonders, wenn die visuelle Rückkopplung fehlt (Eliasson et al., 2004). Auch Defizite bei Timing und Kraftkontrolle in einer sequentiellen „Tapping“-Aufgabe (Pitcher et al., 2002), exzessive Überschussbewegungen (Mostofsky et al., 2003), das Erlernen von motorischen Fähigkeiten (Karatekin et al., 2003) und verlängerte zentrale Latenzen bei der Bewegungsdurchführung (Ucles et al., 2000) konnten in vorangegangenen Studien beobachtet werden. Piek et al. konnten zeigen, dass feinmotorische Fähigkeiten vor allem bei Kindern mit dem vorwiegend unaufmerksamen Typ der Störung beeinträchtigt sind, während bei Patienten, die am kombinierten Typ der ADHS leiden, die Defizite in der Grobmotorik überwiegen.

Bei dem Test der Bewegungskoordination (KTK) erzielten Patienten mit cerebellären Läsionen signifikant schlechtere Ergebnisse als Patienten mit ADHS und gesunde Kontrollen. Der Körperkoordinationstest für Kinder ist demnach dazu



geeignet, die für Patienten mit cerebellären Läsionen typischen motorischen Defizite aufzuzeigen. Allerdings zeigten Patienten mit ADHS nur im Subtest „Rückwärtsbalancieren“ signifikant schlechtere Ergebnisse als Kontrollen. Es muss zudem bemerkt werden, dass auch in dieser Bedingung die Leistung der Gruppe der ADHS Patienten im Normbereich lag. Dies deutet darauf hin, dass in unserem Patientenkollektiv der Anteil an Kindern mit motorischen Auffälligkeiten („clumsiness“) vergleichsweise gering war. In der Literatur werden bei bis zu 50% der ADHS Patienten Störungen der Bewegungskoordination im klinischen Befund beschrieben. Im Gegensatz dazu zeigten in der klinisch-neurologischen Untersuchung nur 3 von 10 Patienten mit ADHS auffällige Befunde.

Mit Hilfe dynamischer Posturographie wurde die Standkontrolle untersucht. Obwohl der statistische Vergleich der Schwankwerte zwischen ADHS Patienten und Kontrollen keine signifikanten Ergebnisse ergab, konnte eine größere Anzahl an Kindern, die als „auffällig“ klassifiziert wurden, in der ADHS Gruppe gefunden werden (Bedingung 5: 9% Kontrollen mit „auffälligen“ Befunden, 20% in der ADHS Gruppe; Bedingung 6: 9% Kontrollen „auffällig“, 40% der ADHS Patienten). Auch die mittlere Sturzanzahl in der letzten und schwierigsten Bedingung war bei ADHS Patienten höher als bei Kontrollen. Diese Befunde, insbesondere in der letzten Bedingung, unterstützen Berichte über eine beeinträchtigte Gleichgewichtsfunktion bei Kindern mit ADHS (Raberger und Wimmer, 2003). Bedingung 5 der dynamischen Posturographie untersucht die Funktion des Vestibularorgans bzw. seiner weiterverarbeitenden Zentren, insbesondere des Vestibulocerebellums. Bei geschlossenen Augen und an die spontanen Körperbewegungen gekoppelter Untergrundbewegung („sway referenced“) kann das Gleichgewicht nur bei intaktem vestibulärem bzw. vestibulocerebellärem System gehalten werden. Das trifft auch auf Bedingung 6 zu. Daher können die vorliegenden Daten als Hinweis auf eine gestörte vestibulocerebelläre Funktion bei Patienten mit ADHS interpretiert werden. Eine spinozerebelläre Balancestörung wäre im Romberg Test (Bedingung 2 gegen 1) auffällig. In der vorliegenden Studie zeigten Kleinhirnpatienten in der dynamischen Posturographie vergleichsweise wenige Auffälligkeiten. Ein Vergleich zwischen den Untergruppen ergab, dass die Gleichgewichtsfunktion bei Patienten mit Läsionen der Ncll. fastigii deutlicher gestört war. Auch wenn fünf der sieben cerebellären Patienten Läsionen dieses Kerns aufwiesen, verbessern die beiden Patienten ohne Involvierung der Ncll.

fastigii die mittlere Balanceleistung der gesamten Gruppe. Die geringe Gruppengröße ist ein anderer möglicher Grund dafür, dass Unterschiede in den mittleren Schwankwerten zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant wurden.

Die Ganganalyse zeigte signifikante BEDINGUNG \* GRUPPE Interaktionen für Doppelschrittlänge und Doppelunterstützungsphase mit einer im normalen Gang verlängerten Doppelunterstützungsphase bei cerebellären Patienten. Ein Grund für die Gangstörung bei zerebellären Patienten ist (neben der Koordinationsstörung der Beine) eine gestörte Gleichgewichtskontrolle. Zum Ausgleich der Gleichgewichtsstörung werden kürzere Schritte gemacht und für eine längere Zeit beide Füße auf dem Boden gehalten (Morton und Bastian, 2007). Daher sind die obengenannten Befunde als Zeichen der Gangunsicherheit infolge der cerebellären Ataxie zu werten. Bei Patienten mit ADHS zeigten sich dagegen keine Auffälligkeiten im Sinne einer verlängerten Doppelunterstützungs- oder Standphase. In Zukunft wäre es interessant, Unterschiede in der Variabilität von Gangparametern wie Schrittlänge oder Schrittfrequenz zu erfassen. Es ist denkbar, dass Patienten mit cerebellären Läsionen sowie Patienten mit ADHS eine höhere Variabilität dieser Parameter zeigen, die durch einen reinen Vergleich der Mittelwerte nicht abgebildet werden kann. Zudem erscheint es ratsam, in zukünftigen Untersuchungen mehr Patienten mit klinischen Zeichen von „Clumsiness“ einzuschließen. Komorbide motorische Störungen waren im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie vergleichsweise gering ausgeprägt waren.

In der Aufgabe „Treten zu vorgegebener Frequenz“ war die Fähigkeit, die Zielfrequenz zu erreichen, bei Kleinhirnpatienten eindeutig gestört. Dies kann insbesondere bei Betrachtung der Resultate aus der 1.5 Hz Bedingung festgestellt werden. Im Vergleich zwischen ADHS Patienten und Kontrollen fällt eine signifikante GRUPPE \* FREQUENZ Interaktion auf, welche die Defizite beim Erreichen höherer Frequenzen in dieser Gruppe widerspiegelt. Der Vergleich der Mittelwerte zeigt niedrigere Schrittfrequenzen in der 1.5 Hz Bedingung im Vergleich zu Kontrollen. Wenn wir die Defizite, welche die Gruppe der cerebellären Patienten in dieser Aufgabe zeigt, als Ausdruck einer gestörten cerebellären Timing Funktion ansehen, deuten diese Ergebnisse auf ein gestörtes Bewegungstiming auch bei Patienten mit ADHS hin. Dies würde vorbeschriebene

Befunde über gestörtes Timing von Bewegungen bei ADHS unterstützen (Pitcher et al., 2002).

Alle Patienten mit ADHS wurden zur Zeit der Testung mit Methylphenidat behandelt. Methylphenidat ist das am häufigsten verordnete Stimulanz bei ADHS. Positive Effekte von Methylphenidat auf Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und (fein)motorische Fähigkeiten konnten nachgewiesen werden. So verbessert sich bei Kindern mit ADHS qualitative Aspekte der Handschrift, wie Lesbarkeit und Genauigkeit, unter Medikation mit Methylphenidat (Lerer et al., 1977; Tucha und Lange, 2001). Im Gegensatz dazu verschlechterten sich kinematische Aspekte der Handschrift, wie Flüssigkeit der Bewegung, bei männlichen ADHS Patienten unter Medikation (Tucha und Lange, 2001). Darüber hinaus konnten Rubia et al. zeigen, dass Methylphenidat einen positiven Effekt auf Defizite des Timings von Bewegungen hat (Rubia et al., 2003). In einer Pilotstudie konnte gezeigt werden, dass sich die bei Patienten mit ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollen in einigen Hirnarealen vermehrte Durchblutung unter Behandlung mit Methylphenidat normalisiert (O'Gorman et al., 2008). Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass die Medikation zu den vergleichsweise guten motorischen Leistungen der Patienten mit ADHS in unserer Studie beitrug.

Die Auswertung der strukturellen MRT Daten zeigte, dass sich das absolute Kleinhirnvolumen bei Patienten mit ADHS nicht von demjenigen gesunder Kontrollen unterschied. Auch der Vergleich des für die Körpergröße korrigierten Kleinhirnvolumens zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Einzig der Vergleich des Kleinhirnvolumens in Prozent des TICV zeigte ein bei ADHS Patienten vergrößerten Anteil des Kleinhirns, was auf ein insgesamt niedrigeres Schädelinnenvolumen in dieser Gruppe zurückzuführen ist. Es wurde somit keine sichere strukturelle Abnormalität des Kleinhirns bei Patienten mit ADHS gefunden. Dies relativiert Ergebnisse aus verschiedenen Bildgebungsstudien der Vergangenheit (Castellanos et al., 2002; Durston et al., 2004), welche ein vermindertes Kleinhirnvolumen bei ADHS gefunden hatten. Dieser Unterschied könnte seinen Grund in Methodenunterschieden zwischen den vollautomatischen Volumetrietechniken, die in den oben genannten Studien verwendet wurden, und der von uns benutzten halbautomatischen Volumetrie haben. Zudem wurden in unserer Studie keine Volumina von Kleinhirnabschnitten bestimmt. Bei der Untersuchung des Effekts von Methylphenidat auf volumetrische MRT Daten,

fanden Castellanos et al. keine Unterschiede im Volumen der grauen Substanz zwischen Patienten unter Medikation und solchen, die keine Medikamente erhielten (Castellanos et al., 2002). In derselben Studie war das Volumen der weißen Substanz bei unmedizierten Patienten reduziert im Vergleich zu jenen unter Medikation. Ein Einfluss der Medikation auch auf die volumetrischen Daten ist demnach nicht sicher auszuschließen. Da unsere Gruppengröße auch hier recht gering war, werden die Ergebnisse in Studien mit größerer Teilnehmerzahl bestätigt werden müssen. So ist denkbar, dass Volumenminderungen des Kleinhirns in einer Gruppe von ADHS Patienten mit klinisch deutlicherer „Clumsiness“ nachzuweisen sind.

Die Tatsachen, dass einer der 7 cerebellären Patienten auffällige Werte in den Conners-Bögen erzielte und dass von 13 ursprünglich untersuchten Kontrollen 2 wegen erhöhter Werte von der weiteren Beurteilung ausgeschlossen werden mussten, ist am ehesten mit der hohen Prävalenz der ADHS in der Gruppe der 10 bis 15jährigen erklärt.

Zusammenfassend zeigten Patienten mit ADHS in unserer Studie leichte Defizite bei der Bewegungskoordination und dem Timing von Bewegungen. Diese zeigten sich in Schwierigkeiten, zu einer Metronomfrequenz von 3 Hz auf der Stelle zu treten und leichten Gleichgewichtsproblemen, die zu einer höheren Anzahl von Stürzen in der dynamischen Posturographie führten. Die motorischen Defizite, die bei Patienten mit ADHS beobachtet wurden, waren dabei ähnlich den schwereren Defiziten, die bei Patienten mit cerebellären Läsionen gefunden wurden. Diese Ergebnisse deuten auf eine mögliche cerebelläre Beteiligung an den motorischen Einschränkungen bei ADHS hin. In unserer Gruppe von ADHS Patienten zeigten nur drei Patienten leichte Auffälligkeiten in der klinisch-neurologischen Untersuchung. Die vorliegenden Ergebnisse sind in Studien mit höheren Teilnehmerzahlen und in größeren Gruppen von ADHS Patienten mit klinisch nachweisbarer „Clumsiness“ zu überprüfen. Aufgrund der aus der Literatur bekannten, möglichen Effekte der Medikation mit Methylphenidat auf volumetrische Messungen und motorische Funktionen wäre es zudem interessant, die Studie an einer Gruppe von ADHS Patienten ohne Medikation zu wiederholen.

## 5 Zusammenfassung

Neben Verhaltensauffälligkeiten zeigen Kinder und Jugendliche mit Aufmerksamkeitsdefizit- Hyperaktivitätsstörung (ADHS) auch motorische Defizite, die häufig als Ungeschicklichkeit (engl.: "Clumsiness") beschrieben werden. Bildgebungsstudien haben strukturelle Abnormitäten des Kleinhirns bei ADHS beschrieben. Ungeklärt ist bisher, welche Rolle das Kleinhirn in der Pathogenese der ADHS spielt. Dies führte zur Fragestellung, ob die motorischen Defizite von Patienten mit ADHS denen von Patienten mit Kleinhirnläsionen ähneln und, ob sie in Zusammenhang mit strukturellen Veränderungen des Kleinhirns stehen.

Kinder mit der Diagnose ADHS, entsprechend den Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), wurden mit Kindern mit chronischen chirurgischen Kleinhirnläsionen und gesunden Kontrollen verglichen. Ein Bewegungskoordinationstest (Körperkoordinationstest für Kinder; KTK) erfasste Unterschiede in der motorischen Entwicklung. Stand- und Gangfunktionen wurden mit Hilfe von dynamischer Posturographie, Ganganalyse und Treten mit vorgegebener Frequenz untersucht. Kleinhirn- und Großhirnvolumina wurden anhand dreidimensionaler magnetresonanztomographischer (3D MRT) Aufnahmen bestimmt. Wie erwartet zeigten Kinder mit cerebellären Läsionen im Vergleich zu Kontrollen signifikante Leistungsdefizite bei allen Aufgaben, besonders im Bewegungskoordinationstest und beim Treten mit vorgegebener Frequenz. Patienten mit ADHS zeigten Auffälligkeiten im Subtest "Rückwärtsbalancieren" des Bewegungskoordinationstests und bei der dynamischen Posturographie. Sie zeigten zudem leichte Auffälligkeiten beim Treten zu vorgegebener Frequenz. In der Ganganalyse unterschieden sie sich nicht sicher von Kontrollen.

Diese Ergebnisse weisen auf eine mögliche Beteiligung des Kleinhirns in der Pathogenese einer begleitenden motorischen Koordinationsstörung bei ADHS hin. Insgesamt waren die Auffälligkeiten jedoch gering und sind in Studien mit größeren Gruppen von Patienten mit ADHS und deutlicheren Zeichen motorischer Auffälligkeit zu bestätigen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Aarsen F.K., Van Dongen H.R., Paquier P.F., Van Mourik M., Catsman-Berrevoets C.E. (2004): Long-term sequelae in children after cerebellar astrocytoma surgery. *Neurology* 62, 1311-6.
2. Andreasen N.C., Nopoulos P., O'Leary D.S., Miller D.D., Wassink T., Flaum M. (1999): Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol Psychiatry* 46, 908-20.
3. Barkley R.A. (1997): Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 121, 65-94.
4. Ben-Pazi H., Gross-Tsur V., Bergman H., Shalev R.S. (2003): Abnormal rhythmic motor response in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Developmental Medicine and Child Neurology* 45, 743-745.
5. Berquin P.C., Giedd J.N., Jacobsen L.K., Hamburger S.D., Krain A.L., Rapoport J.L., Castellanos F.X. (1998): Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. *Neurology* 50, 1087-93.
6. Buitelaar J.K. (2002): Epidemiology: what have we learned over the last decade? In: Sandberg S, editor. *Hyperactivity and Attention-Deficit Disorders*. Cambridge University Press.
7. Cabeza R., Nyberg L. (2000): Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 12, 1-47.
8. Carte E.T., Nigg J.T., Hinshaw S.P. (1996): Neuropsychological functioning, motor speed, and language processing in boys with and without ADHD. *J Abnorm Child Psychol* 24, 481-98.
9. Castellanos F.X., Giedd J.N., Marsh W.L., Hamburger S.D., Vaituzis A.C., Dickstein D.P., Sarfatti S.E., Vauss Y.C., Snell J.W., Lange N., Kaysen D., Krain A.L., Ritchie G.F., Rajapakse J.C., Rapoport J.L.. (1996): Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 53, 607-16.
10. Castellanos, F.X., Lee P.P., Sharp W., Jeffries N.O., Greenstein D.K., Clasen L.S., Blumenthal J.D., James R.S., Ebens C.L., Walter J.M., Zijdenbos A., Evans A.C., Giedd J.N. and Rapoport J.L. (2002): Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Jama* 288, 1740-8.
11. Courchesne E., Allen G. (1997): Prediction and preparation, fundamental functions of the cerebellum. *Learn Mem* 4, 1-35.
12. Crivello F., Schormann T., Tzourio-Mazoyer N., Roland P.E., Zilles K., Mazoyer B.M. (2002): Comparison of spatial normalization procedures and their impact on functional maps. *Hum Brain Mapp* 16, 228-50.

13. Dimitrova A., Weber J., Redies C., Kindsvater K., Maschke M., Kolb F.P., Forsting M., Diener H.C., Timmann D. (2002): MRI atlas of the human cerebellar nuclei. *Neuroimage* 17, 240-55.
14. Doyon J., Penhune V., Ungerleider L.G. (2003): Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia* 41, 252-62.
15. Durston S. (2003): A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 9, 184-95.
16. Durston S., Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G., Buitelaar J.K., Steenhuis M.P., Minderaa R.B., Kahn R.S., van Engeland H. (2004): Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43, 332-40.
17. Eliasson A.C., Rosblad B., Forssberg H. (2004): Disturbances in programming goal-directed arm movements in children with ADHD. *Dev Med Child Neurol* 46, 19-27.
18. Ellison-Wright I., Ellison-Wright Z., Bullmore E. (2008): Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry* 8, 51.
19. Frank B., Schoch B., Richter S., Frings M., Karnath H.O., Timmann D. (2007): Cerebellar lesion studies of cognitive function in children and adolescents - limitations and negative findings. *Cerebellum* 6, 242-53.
20. Giedd J.N., Blumenthal J., Molloy E., Castellanos F.X. (2001): Brain imaging of attention deficit/hyperactivity disorder. *Ann N Y Acad Sci* 931, 33-49.
21. Gillberg C. (2003): Deficits in attention, motor control, and perception: a brief review. *Archives of Disease in Childhood* 88, 904-910.
22. Glickstein M. (1993): Motor skills but not cognitive tasks. *Trends Neurosci* 16, 450-1; discussion 453-4.
23. Heiser P., Friedel S., Dempfle A., Konrad K., Smidt J., Grabarkiewicz J., Herpertz-Dahlmann B., Remschmidt H., Hebebrand J. (2004): Molecular genetic aspects of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 28, 625-41.
24. Jucaite A., Fernell E., Forssberg H., Hadders-Algra M. (2003): Deficient coordination of associated postural adjustments during a lifting task in children with neurodevelopmental disorders. *Dev Med Child Neurol* 45, 731-42.
25. Karatekin C., Markiewicz S.W., Siegel M.A. (2003): A preliminary study of motor problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Percept Mot Skills* 97, 1267-80.
26. Konczak J., Schoch B., Dimitrova A., Gizewski E., Timmann D. (2005): Functional recovery of children and adolescents after cerebellar tumour resection. *Brain* 128, 1428-41.
27. Lerer R.J., Lerer M.P., Artner J. (1977): The effects of methylphenidate on the handwriting of children with minimal brain dysfunction. *J Pediatr* 91, 127-32.

28. Mackie S., Shaw P., Lenroot R., Pierson R., Greenstein D.K., Nugent T.F. 3rd, Sharp W.S., Giedd J.N., Rapoport J.L. (2007): Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 164, 647-55.
29. Middleton F.A., Strick P.L. (2001): Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J Neurosci* 21, 700-12.
30. Morton S.M., Bastian A.J. (2007): Mechanisms of cerebellar gait ataxia. *Cerebellum* 6, 79-86.
31. Mostofsky S.H., Newschaffer C.J., Denckla M.B. (2003): Overflow movements predict impaired response inhibition in children with ADHD. *Percept Mot Skills* 97, 1315-31.
32. Mostofsky S.H., Reiss A.L., Lockhart P., Denckla M.B. (1998): Evaluation of cerebellar size in attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 13, 434-9.
33. Nicolson R.I., Fawcett A.J., Dean P. (2001): Developmental dyslexia: the cerebellar deficit hypothesis. *Trends Neurosci* 24, 508-11.
34. Nowak D.A., Hermsdörfer J. (2004): Die Analyse der Griffkraft bei der Manipulation von Objekten. *Der Nervenarzt* 75, 725-33.
35. O'Gorman R.L., Mehta M.A., Asherson P., Zelaya F.O., Brookes K.J., Toone B.K., Alsop D.C., Williams S.C.. (2008): Increased cerebral perfusion in adult attention deficit hyperactivity disorder is normalised by stimulant treatment: a non-invasive MRI pilot study. *Neuroimage* 42, 36-41.
36. Pereira H.S., Eliasson A.-C., Forssberg H. (2000): Detrimental neural control of precision grip lifts in children with ADHD. *Developmental Medicine and Child Neurology* 42, 545-553.
37. Pereira H.S., Landgren M., Gillberg C., Forssberg H. (2001): Parametric control of fingertip forces during precision grip lifts in children with DCD (developmental coordination disorder) and DAMP (deficits in attention motor control and perception). *Neuropsychologia* 39, 478-488.
38. Pitcher T.M., Piek J.P., Barrett N.C. (2002): Timing and force control in boys with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences and the effect of comorbid developmental coordination disorder. *Hum Mov Sci* 21, 919-45.
39. Pitcher T.M., Piek J.P., Hay D.A. (2003): Fine and gross motor ability in males with ADHD. *Dev Med Child Neurol* 45, 525-35.
40. Raberger T., Wimmer H. (2003): On the automaticity/cerebellar deficit hypothesis of dyslexia: balancing and continuous rapid naming in dyslexic and ADHD children. *Neuropsychologia* 41, 1493-7.
41. Riva D., Giorgi C. (2000): The cerebellum contributes to higher functions during development: evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain* 123 ( Pt 5), 1051-61.
42. Rubia K., Noorloos J., Sergeant J.A. (2003): Motor timing deficits in community and clinical boys with hyperactive behavior: The effect of methylphenidate on motor timing. *J Abnorm Child Psychol* 31, 301 - 313.



43. Rubia K., Taylor A., Taylor E., Sergeant J.A. (1999): Synchronization, anticipation, and consistency in motor timing of children with dimensionally defined attention deficit hyperactivity behaviour. *Perceptual and Motor Skills* 89, 1237-1258.
44. Salmond C.H., Ashburner J., Vargha-Khadem F., Connelly A., Gadian D.G., Friston K.J. (2002): The precision of anatomical normalization in the medial temporal lobe using spatial basis functions. *Neuroimage* 17, 507-12.
45. Schilling F., Kiphard E.J. (1974): The whole body coordination test for children MANUAL
46. Schmahmann J.D. (2000): The role of the cerebellum in affect and psychosis. *J Neuroling*, 189-214.
47. Schmahmann J.D., Dojon J., Toga A.W., Petrides M., Evans A.C. (2000): MRI atlas of the human cerebellum. San Diego: Academic Press.
48. Schoch B., Gorissen B., Richter S., Ozimek A., Kaiser O., Dimitrova A., Regel J.P., Wieland R., Hövel M., Gizewski E., Timmann D. (2004): Do children with focal cerebellar lesions show deficits in shifting attention? *Journal of Neurophysiology* 92, 1856-66.
49. Schoch B., Konczak J., Dimitrova A., Gizewski E.R., Wieland R., Timmann D. (2006): Impact of surgery and adjuvant therapy on balance function in children and adolescents with cerebellar tumors. *Neuropediatrics* 37, 350-8.
50. Scott R.B., Stoodley C.J., Anslow P., Paul C., Stein J.F., Sugden E.M., Mitchell C.D. (2001): Lateralized cognitive deficits in children following cerebellar lesions. *Dev Med Child Neurol* 43, 685-91.
51. Seidman L.J., Valera E.M., Makris N. (2005): Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57, 1263-72.
52. Sergeant J.A., Geurts H., Oosterlaan J. (2002): How specific is a deficit of executive functioning for attention-deficit/hyperactivity disorder? *Behav Brain Res* 130, 3-28.
53. Smidt J., Heiser P., Dempfle A., Konrad K., Hemminger U., Kathöfer A., Halbach A., Strub J., Grabarkiewicz J., Kiefl H., Linder M., Knölker U., Warneke A., Remschmidt H., Herpertz-Dahlmann B., Hebebrand J.. (2003): [Formal genetic findings in attention-deficit/hyperactivity-disorder]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 71, 366-77.
54. Steger J., Imhof K., Coutts E., Grundelfinger R., Steinhausen H.-C., Brandeis D. (2001): Attentional and neuromotor deficits in ADHD. *Developmental Medicine and Child Neurology* 43, 172-179.
55. Steinlin M., Imfeld S., Zulauf P., Boltshauser E., Lövlblad K.O., Ridolfi Lüthy A., Perrig W., Kaufmann F. (2003): Neuropsychological long-term sequelae after posterior fossa tumour resection during childhood. *Brain* 126, 1998-2008.
56. Szatmari P., Offord D.R., Boyle M.H. (1989): Ontario Child Health Study: prevalence of attention deficit disorder with hyperactivity. *J Child Psychol Psychiatry* 30, 219-30.

57. Tervo R.C., Azuma S., Fogas B., Fiechtner H. (2002): Children with ADHD and motor dysfunction compared with children with ADHD only. *Dev Med Child Neurol* 44, 383-90.
58. Timmann D., Daum I. (2007): Cerebellar contributions to cognitive functions: a progress report after two decades of research. *Cerebellum* 6, 159-62.
59. Timmann D., Maschke M., Kolb F.P. (2004): Motorische und kognitive Störungen bei cerebellären Erkrankungen. Übersicht.
60. Timmann D., Richter S. (2004): Zerebelläre Stand- und Gangstörungen. *Das Neurophysiologie-Labor*, im Druck.
61. Trouillas P., Takayanagi T., Hallett M., Currier R.D., Subramony S.H., Wessel K., Bryer A., Diener H.C., Massaquoi S., Gomez C.M., Coutinho P., Ben Hamida M., Campanella G., Filla A., Schut L., Timmann D., Honnorat J., Nighoghossian N., Manyam B. (1997): International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci* 145, 205-11.
62. Tucha O., Lange K.W. (2001): Effects of methylphenidate on kinematic aspects of handwriting in hyperactive boys. *J Abnorm Child Psychol* 29, 351-6.
63. Ucles P., Serrano J.L., Rosa F. (2000): Central conduction time of magnetic brain stimulation in attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 15, 723-8.
64. Winkler G., Hahn K., Aurich V., Martin A., Rodenacker K. (1999): Noise reduction in images: some recent edge-preserving methods. *Pattern Recognition Image Analysis* 9, 749–766

## 7 Anhang

### 7.1 Tabellen

Gruppe	n	Alter [Jahre]	Geschlecht	Größe [cm]	ICARS	IQ	MQ	Conners-T	Conners-P
ADHS	10	12.3	10 m	152.9	1.5	101.8	103.1	68.83	68.88
		±		±	±	±	±	±	±
		1.35	0 w	6.9	3.0	16.21	7.88	9.7	10.06
Cereb.	7	12.3	4 m	154.4	8.43	94.57	50.14	52	52.29
		±		±	±	±	±	±	±
		2.5	3 w	13.2	4.59	9.13	24.23	9.34	8.24
Kontr.	11	12.1	9 m	160.7	0	110.27	98.0	47.6	47.75
		±		±	±	±	±	±	±
		1.83	2 w	16.5	0	9.18	8.3	6.71	4.52

**Tabelle 1:** Basischarakteristika der Studienteilnehmer. n: Anzahl der Probanden; ICARS: International Cooperative Ataxia Rating Scale; IQ: Intelligenzquotient, HAWIK-III; MQ: Motorischer Quotient, KTK; Conners-T: Connersbögen Lehrer; Conners-P: Connersbögen Eltern.

Sichtbare Umgebung	Plattform	Durchgänge	Gegenstand der Untersuchung
Fest	Fest	1–3	Gleichgewichtsfunktion unter normalen sensorischen Bedingungen
Augen geschlossen	Fest	4–6	Abhängigkeit von visueller Kontrolle
Sway-referenced	Fest	7–9	Empfindlichkeit gegenüber Verlust relevanter, visueller Informationen für die Standkontrolle
Fest	Sway-referenced	10–12	Empfindlichkeit gegenüber Verlust relevanter, propriozeptiver Informationen für die Standkontrolle
Augen geschlossen	Sway-referenced	13–15	Abhängigkeit von vestibulärer Kontrolle
Sway-referenced	Sway-referenced	16–18	Abhängigkeit von vestibulärer Kontrolle in Abwesenheit visueller, standrelevanter Informationen

**Tabelle 2:** Überblick über Bedingungen der dynamischen Posturographie

Der Ausdruck „sway-referenced“ bezieht sich auf die vorwärts-rückwärts Bewegung der sichtbaren Umgebung oder der Plattform, die an die Schwankungen der Testperson gekoppelt wird.

Gruppe	CER [cm <sup>3</sup> ]	TICV [cm <sup>3</sup> ]	TCV [cm <sup>3</sup> ]	CER / TICV	TCV / TICV	CER / Größe [cm <sup>2</sup> ]	TICV / Größe [cm <sup>2</sup> ]	TCV / Größe [cm <sup>2</sup> ]
ADHS	151.12	1530.28	1180.53	9.9	77.25	0.99	10.02	7.73
	±	±	±	±	±	±	±	±
	10.38	114.75	68.54	0.68	2.57	0.6	1.0	0.71
Kontrollen	148.3	1668.54	1236.4	8.89	74.17	0.92	10.38	7.69
	±	±	±	±	±	±	±	±
	10.86	97.25	83.3	0.41	4.29	0.11	1.09	0.83

**Tabelle 3:** Absolute und normalisierte Volumina des Groß- und Kleinhirns (Mittelwert +/- Standardabweichung) von ADHS- and Kontrollteilnehmern. CER: Kleinhirnvolumen; TICV: Schädelinnenvolumen (Total intracranial volume); TCV: Gesamthirnvolumen (Kleinhirn ausgeschlossen; Total cerebral volume).

Proband	Vermal	Paravermal	Hemis- phärisch	Weiß- Substanz	Nuclei	Volumen
CK_01	IX					0.5 cm <sup>2</sup>
CK_02	(III, IV), VII B, VIII A, VIII B, IX	l: V, VI, VII B, VIII A, VIII B, IX	l: V	V 1-3 l: PV 1-3 l: H	NF b NI l ND l	14.0 cm <sup>2</sup>
CK_03	III - X	r: V - IX	r: (CR I, II), VII B	V 1 - 3 r: PV 1-3	NF b, NI b ND r (a, auch mediopost. etwas)	17.4 cm <sup>2</sup>
CK_04	III, IV, VII At- IX	r: III - VI, CR II - VIII B	r: V, VI, VII B, VIII A	V 1-3 r: PV 1-3 r: H	NF b NI r ND r (a+p)	20.3 cm <sup>2</sup>
CK_05	III - X	l: VI	l: VI, CR I	V 1-3 (r: PV 2,3) l: PV 23	NF b NI b ND l (a) (r)	14.6 cm <sup>2</sup>
CK_06	VII B, VIII A, VIII B	l: VII B, VIII A, VIII B		V 2,3 l: PV 1-3	NI r (ND r)	5.4 cm <sup>2</sup>
CK_07	III, IV, V, VI, VII At, VII B, VIII A, VIII B, IX	r: IV, CR II, VII B, VIII A, VIII B		V 1,2,3 l: PV	NF b NI r ND r	7.5 cm <sup>2</sup>

**Tabelle 4:** Neuroanatomische Lokalisation (Zuordnung der Lappen I-X und der betroffenen Kerne) und Volumen der einzelnen Läsionen. (r = rechte Seite, l = linke Seite, b = bilateral, a = anterior, p = posterior, NF = Ncll. fastigii, NI = Nucleus interpositus, ND = Nucleus dentatus, V = vermis, PV = paravermal, H = laterale Hemisphäre). Die Volumina der Läsionen wurden basierend auf den normalisierten individuellen Läsionen berechnet.

Gruppe	Schritt- frequenz [Schritte/s]		Schrittlänge links [m] / Größe [m]		Schrittlänge rechts [m] / Größe [m]		DSL [m] / Größe [m]		STP rechts [%]	
	Aug. offen	Aug. geschl.	Aug. offen	Aug. geschl.	Aug. offen	Aug. geschl.	Aug. offen	Aug. geschl.	Aug. offen	Aug. geschl.
<b>ADHS</b>	0.777	0.686	0.238	0.141	0.235	0.137	0.473	0.278	0.394	0.348
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0.078	0.123	0.02	0.024	0.019	0.02	0.036	0.043	0.019	0.02
<b>Cereb.</b>	0.766	0.678	0.237	0.139	0.238	0.138	0.475	0.278	0.374	0.326
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0.086	0.158	0.02	0.024	0.023	0.023	0.042	0.047	0.031	0.04
<b>Kontr.</b>	0.774	0.681	0.225	0.128	0.221	0.127	0.452	0.259	0.402	0.341
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0.077	0.08	0.025	0.021	0.025	0.02	0.048	0.039	0.02	0.024

	SWP rechts [%]		STP links [%]		SWP links [%]		DUZ [s]	
	Aug. offen	Aug. geschl.	Aug. offen	Aug. geschl.	Aug. offen	Aug. geschl.	Aug. offen	Aug. geschl.
<b>ADHS</b>	0.606	0.652	0.391	0.338	0.609	0.662	0.14	0.239
	±	±	±	±	±	±	±	±
	0.019	0.02	0.02	0.027	0.02	0.027	0.03	0.059
<b>Cereb.</b>	0.626	0.674	0.382	0.320	0.618	0.681	0.162	0.287
	±	±	±	±	±	±	±	±
	0.031	0.04	0.029	0.052	0.029	0.052	0.049	0.128
<b>Kontr.</b>	0.598	0.659	0.396	0.336	0.604	0.664	0.131	0.24
	±	±	±	±	±	±	±	±
	0.02	0.024	0.021	0.022	0.021	0.022	0.03	0.047

**Tabelle 5:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Gangparameter bei offenen und geschlossenen Augen in der Aufgabe "Normaler Gang".

Gruppe	Schritt- frequenz [Schritte/s]		Schrittlänge links [m] / Größe [m]		Schrittlänge rechts [m] / Größe [m]		DSL [m] / Größe [m]		STP rechts [%]	
	Aug. offen	Aug. geschl.	Aug. offen	Aug. geschl.	Aug. offen	Aug. geschl.	Aug. offen	Aug. geschl.	Aug. offen	Aug. geschl.
<b>ADHS</b>	0.844	0.574	0.219	0.162	0.215	0.16	0.434	0.322	0.588	0.654
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0.071	0.038	0.02	0.021	0.017	0.015	0.031	0.027	0.018	0.026
<b>Cereb.</b>	0.823	0.62	0.222	0.166	0.222	0.166	0.444	0.332	0.616	0.687
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0.028	0.044	0.019	0.042	0.024	0.047	0.04	0.088	0.016	0.037
<b>Kontr.</b>	0.798	0.561	0.221	0.157	0.223	0.158	0.444	0.315	0.6	0.672
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0.066	0.045	0.036	0.022	0.032	0.018	0.067	0.036	0.016	0.018

	SWP rechts [%]		STP links [%]		SWP links [%]		DUZ [s]	
	Aug. offen	Aug. geschl.	Aug. offen	Aug. geschl.	Aug. offen	Aug. geschl.	Aug. offen	Aug. geschl.
<b>ADHS</b>	0.412	0.346	0.59	0.655	0.411	0.345	0.106	0.272
	±	±	±	±	±	±	±	±
	0.018	0.026	0.024	0.035	0.024	0.035	0.02	0.051
<b>Cereb.</b>	0.384	0.313	0.599	0.679	0.401	0.321	0.131	0.299
	±	±	±	±	±	±	±	±
	0.016	0.037	0.026	0.043	0.026	0.043	0.02	0.076
<b>Kontr.</b>	0.4	0.328	0.587	0.669	0.413	0.332	0.118	0.306
	±	±	±	±	±	±	±	±
	0.016	0.018	0.023	0.021	0.023	0.021	0.021	0.033

**Tabelle 6:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Gangparameter bei offenen und geschlossenen Augen in der Aufgabe "Seiltänzerang"



<b>Gruppe</b>	<b>0.5 Hz</b>	<b>1.0 Hz</b>	<b>1.5 Hz</b>
ADHS	$0.51 \pm 0.05$	$0.99 \pm 0.02$	$1.36 \pm 0.1$
Cerebellär	$0.51 \pm 0.03$	$0.91 \pm 0.12$	$1.18 \pm 0.24$
Kontrollen	$0.49 \pm 0.01$	$1.0 \pm 0.01$	$1.43 \pm 0.05$

**Tabelle 7:** Mittlere Schrittfrequenz [Hz] und Standardabweichung in den drei Gruppen und den drei Bedingungen der Aufgabe „Treten mit vorgegebener Frequenz“.

## 7.2 Danksagung

Folgenden Personen gilt mein besonderer Dank für ihre Hilfe bei der Durchführung der Studie:

Herrn Prof. Dr. J. Hebebrand, Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Frau Dipl. Psych. H. Christiansen, Frau K. Sekotill and Frau B. Decker für ihre Hilfe bei der Projektplanung, Zuweisung von ADHS Patienten, neuropsychologische Testung und Durchführung des KTK, ohne die das Projekt nicht möglich gewesen wäre.

Frau Priv. Doz. Dr. B. Schoch und Herrn Prof. Dr. D. Stolke, Klinik für Neurochirurgie, für die Zuweisung von Kindern und Jugendlichen mit zerebellären Tumoren.

Frau Prof. Dr. E.R. Gizewski und Herrn Prof. Dr. M. Forsting, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, für die Möglichkeit, MRT Aufnahmen durchzuführen.

Herrn Prof. Dr. J. Konczak, University of Minnesota, U.S.A, für das Auswerteprogramm für die Posturographie.

Darüber hinaus danke ich meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Timmann-Braun, die mich während der Durchführung der Studie und der Fertigstellung der Arbeit bestmöglich betreute und entscheidend dazu beitrug, mein Interesse für die wissenschaftliche Arbeit zu wecken.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, die mich während meines gesamten bisherigen Lebens unterstützt und gefördert haben und ohne die ein Studium und eine Doktorarbeit niemals möglich gewesen wären.

Wohnort	Essen
---------	-------

Geburtsdatum	22.08.1981
Geburtsort	Hattingen
Familienstand	ledig
Nationalität	deutsch

1988 – 1992	Grundschule an der Berliner Straße, Essen
1992 – 2001	Gymnasium Goetheschule, Essen
2001	Abitur
04/02 – 09//02	Jurastudium an der Westfälischen Wilhelms Universität Münster
seit 10/02	Medizinstudium an der Universität Duisburg-Essen (Campus Essen)
08/04	1. Teil der ärztlichen Prüfung
10/08	2. Teil der ärztlichen Prüfung

07/01 – 04/02	Zivildienst: Krankenpflege im Alfried-Krupp-Krankenhaus, Essen
10/02 – 12/06	Studentische Hilfskraft in der Krankenpflege (Nachtdienst) im Alfried-Krupp-Krankenhaus, Essen
Sommersemester 2004	Studentische Hilfskraft am Institut für Anatomie, Betreuung der Kurse für Histologie und Neuroanatomie
04/05 – 05/07	Dozent für makroskopische Anatomie an der Ergotherapieschule Essen-Bredeney

2004 – 2008	„Welche Rolle spielt das Kleinhirn in der Pathogenese von psychiatrischen Erkrankungsbildern? Vergleichende Untersuchung von Betroffenen mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und fokalen Kleinhirnerkrankungen.“ (Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Essen, Frau Prof. Dr. D. Timmann-Braun).
-------------	--

- 10/06 Postervorstellung „Motor dysfunction in children with ADHD“ auf dem SfN-Neuroscience Meeting in Atlanta, USA.
- 2008 „Postural and gait performance in children with attention deficit/hyperactivity disorder“; Journal of Gait & Posture (2008) EPUB ahead of print.

### **Förderung**

---

03/06 – 09/06 IFORES Forschungsstipendium der Universität Duisburg-Essen